



Synthèse de dérivés de l'acide tétronique et de l'acide pulvinique. Synthèse totale de la norbadione A.

Aurélie Mallinger

► To cite this version:

Aurélie Mallinger. Synthèse de dérivés de l'acide tétronique et de l'acide pulvinique. Synthèse totale de la norbadione A.. Sciences du Vivant [q-bio]. Université Paris Sud - Paris XI, 2008. Français. NNT: . tel-00553463

HAL Id: tel-00553463

<https://theses.hal.science/tel-00553463>

Submitted on 7 Jan 2011

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

N° D'ORDRE : 9267

UNIVERSITÉ PARIS SUD XI
UFR SCIENTIFIQUE D'ORSAY

THÈSE DE DOCTORAT

Présentée en vue de l'obtention du grade de

DOCTEUR EN SCIENCES DE L'UNIVERSITÉ PARIS XI ORSAY
Spécialité Chimie Organique

Par

Aurélie MALLINGER

Synthèse de dérivés de l'acide tétronique et de l'acide pulvinique
Synthèse totale de la norbadione A

Soutenue le 28 novembre 2008 devant la commission d'examen :

Président :	Pr David AITKEN, Professeur, Université Paris Sud Orsay
Rapporteurs :	Dr Luc DECHOUX, Maître de conférence, Université Paris VI Dr André GUINGANT, Directeur de Recherche, Université de Nantes
Examineur :	Dr Jieping ZHU, Directeur de Recherche, ICSN Gif-sur-Yvette
Directeur de thèse :	Dr Thierry LE GALL, Chercheur, CEA Saclay

N° D'ORDRE : 9267

UNIVERSITÉ PARIS SUD XI
UFR SCIENTIFIQUE D'ORSAY

THÈSE DE DOCTORAT

Présentée en vue de l'obtention du grade de

DOCTEUR EN SCIENCES DE L'UNIVERSITÉ PARIS XI ORSAY
Spécialité Chimie Organique

Par

Aurélie MALLINGER

Synthèse de dérivés de l'acide tétronique et de l'acide pulvinique
Synthèse totale de la norbadione A

Soutenue le 28 novembre 2008 devant la commission d'examen :

Président : Pr David AITKEN, Professeur, Université Paris Sud Orsay
Rapporteurs : Dr Luc DECHOUX, Maître de conférence, Université Paris VI
Dr André GUINGANT, Directeur de Recherche, Université de Nantes
Examineur : Dr Jieping ZHU, Directeur de Recherche, ICSN Gif-sur-Yvette
Directeur de thèse : Dr Thierry LE GALL, Chercheur, CEA Saclay

Ce travail de thèse a été financé par le Commissariat à l'Energie Atomique. Il a été réalisé au CEA de Saclay, dans le Service de Chimie Bioorganique et de Marquage (SCBM) de l'Institut de Biologie et de Technologies de Saclay (iBiTec-S) au sein de la Direction des Sciences du Vivant (DSV).

Remerciements

Je voudrais tout d'abord remercier le Dr Charles Mioskowski, responsable du SCBM, pour m'avoir accueillie au sein de son laboratoire. Pendant une petite année, j'ai eu la chance de travailler avec un chimiste possédant de remarquables qualités scientifiques et humaines, qui a su me communiquer son enthousiasme et sa passion pour la chimie.

Je suis très reconnaissante envers le Dr Thierry Le Gall qui m'a confié ce travail. Je le remercie pour m'avoir encadrée au quotidien, pour sa disponibilité et pour avoir été mon chauffeur certains soirs.

Je tiens à exprimer ma gratitude au Pr David Aitken, au Dr Luc Dechoux, au Dr André Guingant et au Dr Jieping Zhu pour avoir accepté de juger ce travail ainsi que pour leurs suggestions.

Mes remerciements s'adressent aussi au Dr Bernard Rousseau, notre nouveau chef de service, pour ses conseils et sa disponibilité ainsi que pour m'avoir aidée pour mes demandes de financement de post doc.

Même si j'ai préféré les pigments de champignons aux nanotubes de peptides, je voudrais remercier Jean-Christophe pour m'avoir proposé de réaliser ma thèse dans son équipe.

Je remercie Nicolas : mon « petit » stagiaire pour sa persévérance, son courage et sa bonne humeur. Merci à Ewen et Xavier pour leur aide notamment pour la synthèse d'un cétoester bien odorant... Je tiens également à remercier toutes les personnes qui ont travaillé sur la synthèse de la norbadiène A : Marine, Stéphanie, Catherine, Célia, Yann et qui m'ont permis d'avoir de bonnes bases pour m'aventurer dans la chimie des acides pulviniques. Je remercie aussi Elisabeth, David et Estelle du service d'analyse pour leur aide au bon déroulement de ce projet.

Un grand merci à Brice, avec qui j'ai beaucoup parlé de chimie et de sujets s'y rapportant..., pour ses conseils et son soutien pendant ces deux dernières années. Merci également pour m'avoir « ramassée et déposée » pendant plusieurs mois. Je remercie aussi Xavier, Ewen, Etienne et Delphine pour m'avoir soutenue dans les moments difficiles, pour les bons moments passés ensemble au labo et à l'extérieur et pour nos bavardages interminables.

Merci à tous les permanents, thésards, post-docs et stagiaires de la « Recherche » que j'ai rencontrés pendant ces trois années et plus particulièrement à Marie, Yves, Julien, Sophie, Lucie, Clémentine, Jan...pour l'ambiance agréable qu'ils ont fait régner au laboratoire. Et je remercie très sincèrement mes relecteurs qui se reconnaîtront.

Je tiens également à adresser mes remerciements à tous mes collègues des labos tritium, ^{14}C et « combi » ainsi qu'à Chantal et Eric Le Gallo.

Merci aux deux Fred d'Eurisotop pour leur aide et leur disponibilité ainsi qu'à Alain Valleix pour ses conseils et à Yannick M., Géraldine, Hervé, Laurent C., Yannick P., Olivier... pour leur bonne humeur. Un merci bien particulier à mes chauffeurs du matin !

Mes remerciements s'adressent également à Renaud qui m'a transmis l'envie de faire de la recherche et qui n'a malheureusement pas pu être présent le jour de ma soutenance.

Je remercie chaleureusement ma famille et tout particulièrement mes « petits » frères, mes parents et mes grands-parents. Soyez rassurés, cette fois, j'arrête !!!
Et, un grand merci à Sébastien pour son aide précieuse, son soutien et ses encouragements.

Abréviations

A

Ac : acétyle
 ADN : acide désoxyribonucléique
 AIBN : azobis(isobutyronitrile)

B

BINOL : 1,1'-bi-2-naphtol
 Bn : benzyle
 Bu : butyle

C

CAN : nitrate de cérium ammoniacal
 CEA : Commissariat à l'Energie Atomique
 Cy₂PBip : 2-(dicyclohexylphosphino)biphényle

D

DBU : 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undéc-7-ène
 DBN : 1,5-diazabicyclo[4.3.0]non-5-ène
 DCC : *N, N'*-dicyclohexylcarbodiimide
 DL₅₀ : dose entraînant la mort de 50% de la population examinée
 DME : 1,2-diméthoxyéthane
 DMAP : 4-(diméthylamino)pyridine
 DMF : *N, N*-diméthylformamide
 DMPU : 1,3-diméthyl-3,4,5,6-tétrahydro-2(1*H*)-pyrimidinone
 DMSO : diméthylsulfoxyde
 dppf : 1,1'-bis(diphénylphosphino)ferrocène

E

EDTA : acide éthylènediaminetétraacétique
 éq. : équivalent
 Et : éthyle

H

HMPT : hexaméthylphosphoramide
 HMBC : corrélation hétéronucléaire à longues distances
 HSQC : corrélation hétéronucléaire à simples quanta
 HPLC : chromatographie liquide haute performance
 HSV : virus de l'herpès (herpes simplex virus)

I

i-Pr : isopropyle

L

LDA : diisopropylamidure de lithium
 LiHMDS : bis(triméthylsilyl)amidure de lithium

Abréviations

M

Me : méthyle

N

NBS : *N*-bromosuccinimide

NMA : *N*-méthylacétamide

P

Ph : phényle

ppm : partie par million

Q

quant. : quantitatif

R

rdt : rendement

RMN : résonance magnétique nucléaire

S

SBIGeM : Service de Biologie Intégrative et Génétique Moléculaire

SCBM : Service de Chimie Bioorganique et de Marquage

SCM : Service de Chimie Moléculaire

SPI : Service de Pharmacologie et d'Immunoanalyse

SM-ESI : électrospray-spectrométrie de masse

T

t.a. : température ambiante

TBAF : fluorure de tétrabutylammonium

TBDMS : *tert*-butyldiméthylsilyle

t-Bu : *tert*-butyle

TES: triéthylsilyle

Tf : triflate

TFA : acide trifluoroacétique

THF : tétrahydrofurane

TIPS : triisopropylsilyle

Tr : trityle

U

UV : ultraviolets

V

VIH : virus de l'immunodéficience humaine

Sommaire

INTRODUCTION GÉNÉRALE	1
-----------------------------	---

CHAPITRE I : NORBADIONE A ET ACIDES PULVINIQUES : GÉNÉRALITÉS	5
---	---

I. NORBADIONE A	5
II. LES ACIDES PULVINIQUES.....	7
III. BIOSYNTÈSE	7
III.1. Norbadione A	7
III.2. Les acides pulviniques.....	9
IV. PROPRIÉTÉS PHYSICO-CHIMIQUES	10
IV.1. Détermination des constantes de protonation de la norbadione A	10
IV.2. Propriétés de complexation de césium.....	10
V. PROPRIÉTÉS ANTIOXYDANTES DE LA NORBADIONE A ET DES ACIDES PULVINIQUES.....	14
V.1. Généralités sur les antioxydants	14
V.2. Analogies structurelles de la norbadione A avec des antioxydants connus	15
V.3. Mise en évidence des propriétés antioxydantes.....	16
V.3.1 Test de protection de la thymidine	16
V.3.2 Test sur plasmide	19
V.3.3 Toxicité	19
VI. CONCLUSION.....	20

CHAPITRE II : LES ACIDES TÉTRONIQUES	23
--	----

I. LES ACIDES TÉTRONIQUES NATURELS ET LEURS PROPRIÉTÉS	24
I.1. Acides 3-acyltétroniques	24
I.2. Acides 3-alkyltétroniques	26
I.3. Acides 3-alkoxytétroniques	27
I.4. Acides tétroniques non-substitués en position 3.....	27
I.5. Acides 3-aryltétroniques	28
II. VOIES DE SYNTHÈSE DES ACIDES TÉTRONIQUES DÉCRITES DANS LA LITTÉRATURE	29
II.1. Condensation de Dieckmann.....	29
II.2. Lactonisation de β -cétoesters γ -oxygénés	32
II.3. Autres méthodologies de synthèse.....	34
III. NOUVELLE APPROCHE UTILISANT UNE RÉACTION TANDEM	36
III.1. Mise au point de la réaction.....	37
III.2. Réaction avec différents esters	39
III.3. Réaction avec différents hydroxyesters	42
III.4. Synthèse d'analogues d'acides tétroniques à 6 ou 7 chaînons.....	44
IV. SYNTHÈSE D'ACIDES TÉTRAMIQUES.....	46
IV.1. Synthèse d'acides tétramiques non substitués sur l'atome d'azote.....	49
IV.2. Synthèse d'acides tétramiques N-méthylés	49
IV.3. Synthèse d'acides tétramiques N-benzylés.....	51
IV.4. Synthèse d'un acide tétramique bicyclique	54
V. CONCLUSION.....	55

CHAPITRE III :	ACIDES PULVINIQUES : ASPECTS SYNTHÉTIQUES	57
I.	SYNTHÈSE D'ACIDES PULVINIQUES : RAPPELS BIBLIOGRAPHIQUES	58
I.1.	<i>Synthèse d'acides pulviniques symétriques</i>	58
I.1.1	Utilisation d'une dicétone comme intermédiaire	58
I.1.2	Oxydation de quinones.....	59
I.2.	<i>Synthèse d'acides pulviniques dissymétriques</i>	61
I.2.1	Utilisation d'une dicétone comme intermédiaire	61
I.2.2	Condensation de Dieckmann.....	63
I.2.3	Synthèse à partir de dérivés de l'anhydride maléique	64
I.2.4	Couplage de Suzuki-Miyaura.....	66
II.	NOUVELLE VOIE DE SYNTHÈSE DE PULVINATES DE MÉTHYLE	68
II.1.	<i>Rétrosynthèse</i>	69
II.2.	<i>Pulvinates de méthyle cibles</i>	69
II.3.	<i>Synthèse des cétoesters</i>	70
II.4.	<i>Préparation des alcools</i>	71
II.5.	<i>Réaction de déshydratation et isomérisation</i>	72
III.	CONCLUSION ET PERSPECTIVES.....	74
CHAPITRE IV :	SYNTHÈSE TOTALE DE LA NORBADIONE A	75
I.	ANALYSE RÉTROSYNTHÉTIQUE INITIALE.....	75
II.	SYNTHÈSE DE LA PARTIE NORD	76
III.	ETUDE DU DOUBLE COUPLAGE	78
III.1.	<i>Synthèse d'un analogue de la norbadione A</i>	78
III.2.	<i>Vers la synthèse de la norbadione A</i>	79
IV.	NOUVELLES VOIES DE SYNTHÈSES ENVISAGÉES	81
V.	SYNTHÈSE TOTALE DE LA NORBADIONE A	82
V.1.	<i>Avancement de la synthèse selon la voie a</i>	82
V.1.1	Mise au point des conditions d'ouverture et de fermeture de la lactone	82
V.1.2	Ouverture de la lactone fonctionnalisée	84
V.1.3	Accès à l'intermédiaire bis(tétronique)	86
V.1.4	Réaction d'alkylidénation sur un composé modèle.....	86
V.2.	<i>Synthèse selon la voie b</i>	87
V.2.1	Couplage avec une partie sud comportant un groupement triflate	87
V.2.2	Couplage avec une partie sud iodée	92
VI.	CONCLUSION.....	93
CONCLUSION GÉNÉRALE	95	
PARTIE EXPÉRIMENTALE	97	
BIBLIOGRAPHIE.....	175	

Introduction générale

La norbadione A est un pigment identifié dans deux espèces de champignons (Figure 1). En 1984, Steglich l'a isolée à partir du bolet bai où elle est présente dans la cuticule recouvrant le carpophore. Gill a ensuite extrait la norbadione A à partir du pisolithe des sables.



Bolet bai

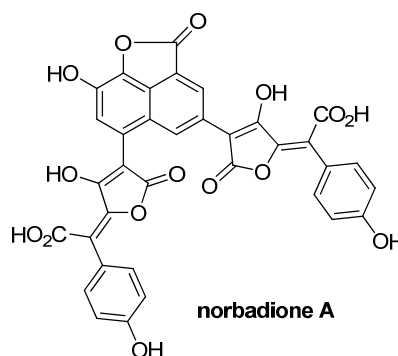


Figure 1

L'intérêt de notre laboratoire pour ce produit naturel est dû à deux de ses propriétés : sa capacité à complexer les ions césium et son activité antioxydante.

A la suite de l'accident de Tchernobyl, des taux élevés de radioactivité ont été mis en évidence dans certains végétaux poussant dans les zones ayant subi des retombées. Parmi les champignons comestibles, le bolet bai était une des espèces les plus contaminées en césium 137. L'équipe de Steglich a montré que le césium radioactif était associé à la norbadione A ainsi qu'à des pigments apparentés. La complexation du césium par ce composé a ensuite été caractérisée par plusieurs équipes. Une des applications de la norbadione A ou d'un composé analogue pourrait donc être son utilisation comme agent de décontamination du césium radioactif en cas de contamination accidentielle.

D'autre part, l'activité antioxydante remarquable de la norbadione A a été mise en évidence au CEA, dans le cadre d'un criblage à haut débit visant à trouver de nouvelles molécules antioxydantes. De tels composés pourraient présenter un grand intérêt pour le traitement d'un certain nombre de pathologies. Par ailleurs, leur utilisation comme agents de protection contre les rayonnements ionisants est également envisageable.

Notre laboratoire s'est engagé dans la synthèse totale de la norbadione A. Le but était d'une part de réaliser la première synthèse de ce composé comportant une structure originale, et d'autre part de définir ainsi une voie permettant d'accéder à des analogues pouvant posséder des propriétés, soit de complexation, soit antioxydantes encore meilleures que le produit naturel. Les travaux décrits dans ce mémoire de thèse s'inscrivent dans le cadre de cette étude.

Les études synthétiques concernant la norbadione A nous ont naturellement amenés à nous intéresser à la synthèse d'acides pulviniques. En effet, les acides pulviniques sont des pigments de champignons apparentés structurellement à la norbadione A (Figure 2). Par ailleurs, des études menées au laboratoire ont montré que des composés de ce type possédaient également des activités antioxydantes importantes.

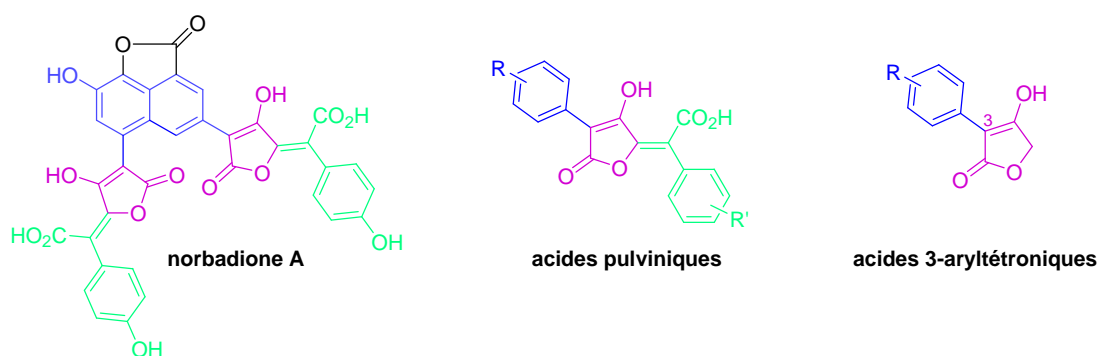


Figure 2

La norbadione A et les acides pulviniques sont notamment caractérisés par la présence d'un motif acide tétronique (en violet) (Figure 2). Dans le cadre de la synthèse de ces composés, nous avons développé une voie d'accès efficace aux acides 3-aryltétroniques. Un composé de ce type a été utilisé comme précurseur dans la synthèse de plusieurs dérivés pulviniques naturels.

Par ailleurs il est à noter que le motif tétronique est présent dans la structure de nombreux produits naturels et plusieurs acides 3-aryltétroniques présentent des activités biologiques importantes.

Dans le premier chapitre, des généralités concernant la norbadione A et les acides pulviniques seront exposées. L'accent sera mis notamment sur leurs propriétés.

Le deuxième chapitre sera consacré aux acides tétroniques et en particulier à la mise au point d'une méthode efficace de préparation d'acides 3-aryltétroniques ainsi que d'hétérocycles apparentés.

Dans le troisième chapitre, nous rappellerons les différentes synthèses d'acides pulviniques rapportées dans la littérature puis nous décrirons l'approche que nous avons menée à bien et qui nous a permis de synthétiser trois produits naturels, dont un récemment isolé.

Enfin, le dernier chapitre sera consacré à l'exposition des stratégies mises en œuvre pour la synthèse totale de la norbadione A. Nous montrerons comment ces travaux ont abouti à la première synthèse totale de ce composé.

Le travail présenté dans ce mémoire s'insère dans un programme de recherche initié par le Docteur Charles Mioskowski, décédé en juin 2007.

Chapitre I : Norbadione A et acides pulviniques : généralités

Après avoir présenté l'isolement et la biosynthèse de la norbadione A et des acides pulviniques, le pouvoir complexant et les propriétés antioxydantes de ces composés seront développés.

I. Norbadione A

Steglich¹ a isolé, en 1984, de nouveaux pigments à partir du chapeau d'un champignon comestible, le bolet bai (*Xerocomus badius*). Les pigments, présents sous forme de sels, ont été séparés et purifiés par chromatographie d'exclusion stérique sur Sephadex LH20. Quatre composés ont ainsi été isolés et caractérisés. La badione A et la norbadione A sont les deux produits majoritaires (Figure 3).

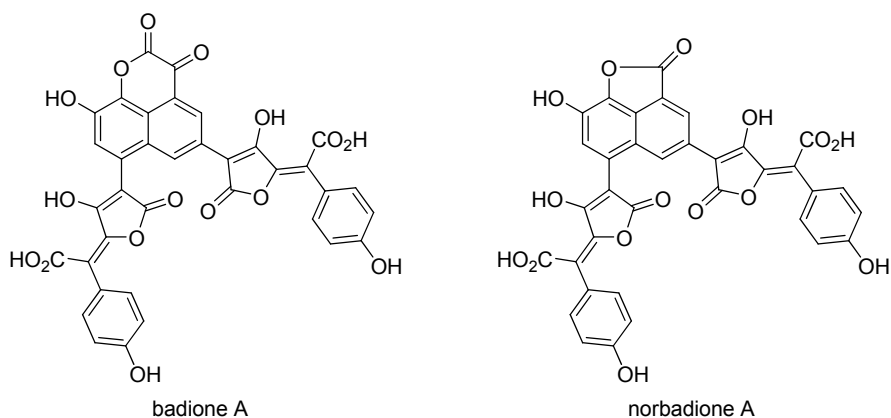


Figure 3

Deux autres composés sont présents en plus faible quantité : la bisnorbadioquinone A, qui proviendrait de la dégradation de la badione A et la *O*-méthylpulviquinone A, qui serait formée au cours de l'extraction par réaction du méthanol avec la pulviquinone A en milieu acide (Figure 4).

¹ Steffan, B.; Steglich, W. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1984**, 23, 445-447.

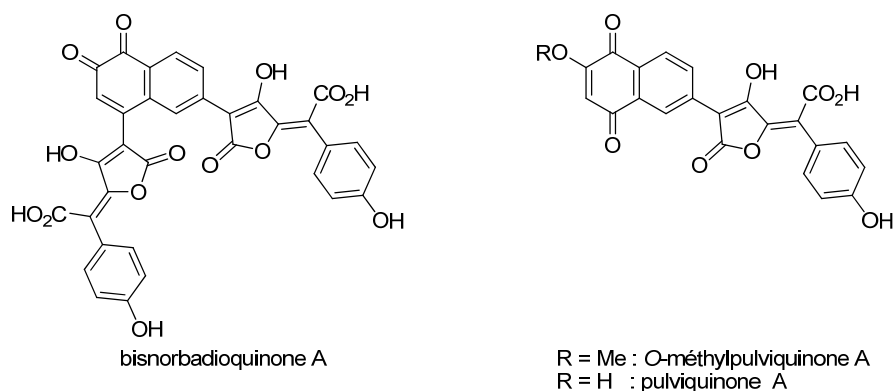


Figure 4

Steglich ne mentionne pas les quantités de pigments isolés mais donne les abondances relatives de ces composés par rapport à la badione A (Tableau 1).

Pigment	Abondance relative
badione A	100
norbadione A	30
bisnorbadioquinone A	10
O-méthylpulviquinone A	2

Tableau 1

En parallèle à ces travaux, Gill² a isolé la norbadione A à partir d'un autre champignon, le pisolithe des sables (*Pisolithus tinctorius*). Le disel de potassium, purifié par recristallisation dans le méthanol, est obtenu avec un rendement d'environ 9 % par rapport au poids sec du champignon.

² Gill, M.; Lally, D. A. *Phytochemistry* **1985**, 24, 1351-1354.

II. Les acides pulviniques

La norbadione A est apparentée à la famille des acides pulviniques, dont le membre le plus simple est l'acide pulvinique lui-même (Figure 5). Les acides pulviniques sont également des pigments, isolés à partir de différents champignons, en particulier ceux de la famille des bolets.³ Ce sont également des pigments caractéristiques des lichens. Certains ont été isolés sous forme d'esters méthyliques, comme l'acide pinastrique.

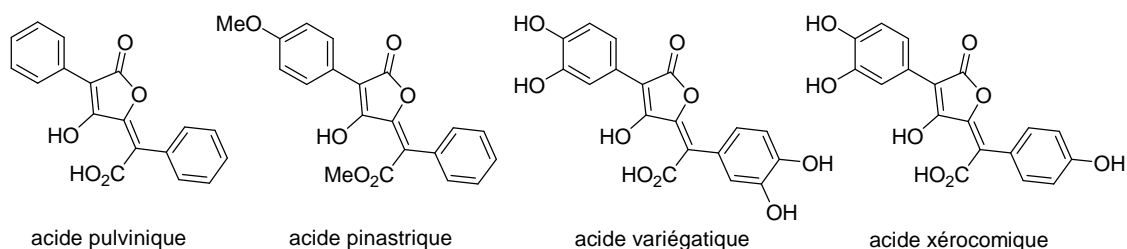


Figure 5

Ces composés donnent leur couleur jaune ou brune aux bolets. L'acide variégatique et l'acide xérocomique sont responsables du bleuissement de certains bolets ayant été coupés ou abîmés.^{4,5}

III. Biosynthèse

III.1. Norbadione A

Des études ont montré que la badione A et la norbadione A sont biosynthétisées à partir d'un précurseur commun, l'acide xérocomique.^{1,3,6,7} Steglich a proposé un schéma biosynthétique dans lequel l'acide xérocomique serait tout d'abord oxydé en acide déhydroxérocomique **1** qui dimériserait ensuite pour conduire à l'intermédiaire **2** (Schéma 1). L'énol réagirait avec un des centres électrophiles situés sur l'autre moitié de la molécule pour donner le composé tricyclique **3**. Des réactions d'oxydation et de fragmentation conduiraient à l'intermédiaire **5**. A partir de ce composé, une réaction de tautomérisation et de lactonisation permettrait la formation de la badione A. Dans une autre voie, le cétoacide serait transformé en acide carboxylique, qui après tautomérisation et lactonisation, conduirait à la norbadione A.

³ Gill, M.; Steglich, W. *Progr. Chem. Org. Nat. Prod.* **1987**, 51, 1-317.

⁴ Steglich, W.; Furtner, W.; Prox, A. *Z. Naturforsch.* **1968**, 23b, 1044-1050.

⁵ Beaumont, P. C.; Edwards, R. L.; Elsworthy, G. C. *J. Chem. Soc., C* **1968**, 2968-2974.

⁶ Gill, M.; Kiefel, M. J. *Aust. J. Chem.* **1994**, 47, 1967-1977.

⁷ Winner, M.; Gimenez, A.; Schmidt, H.; Sontag, B.; Steffan, B.; Steglich, W. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, 43, 1883-1886.

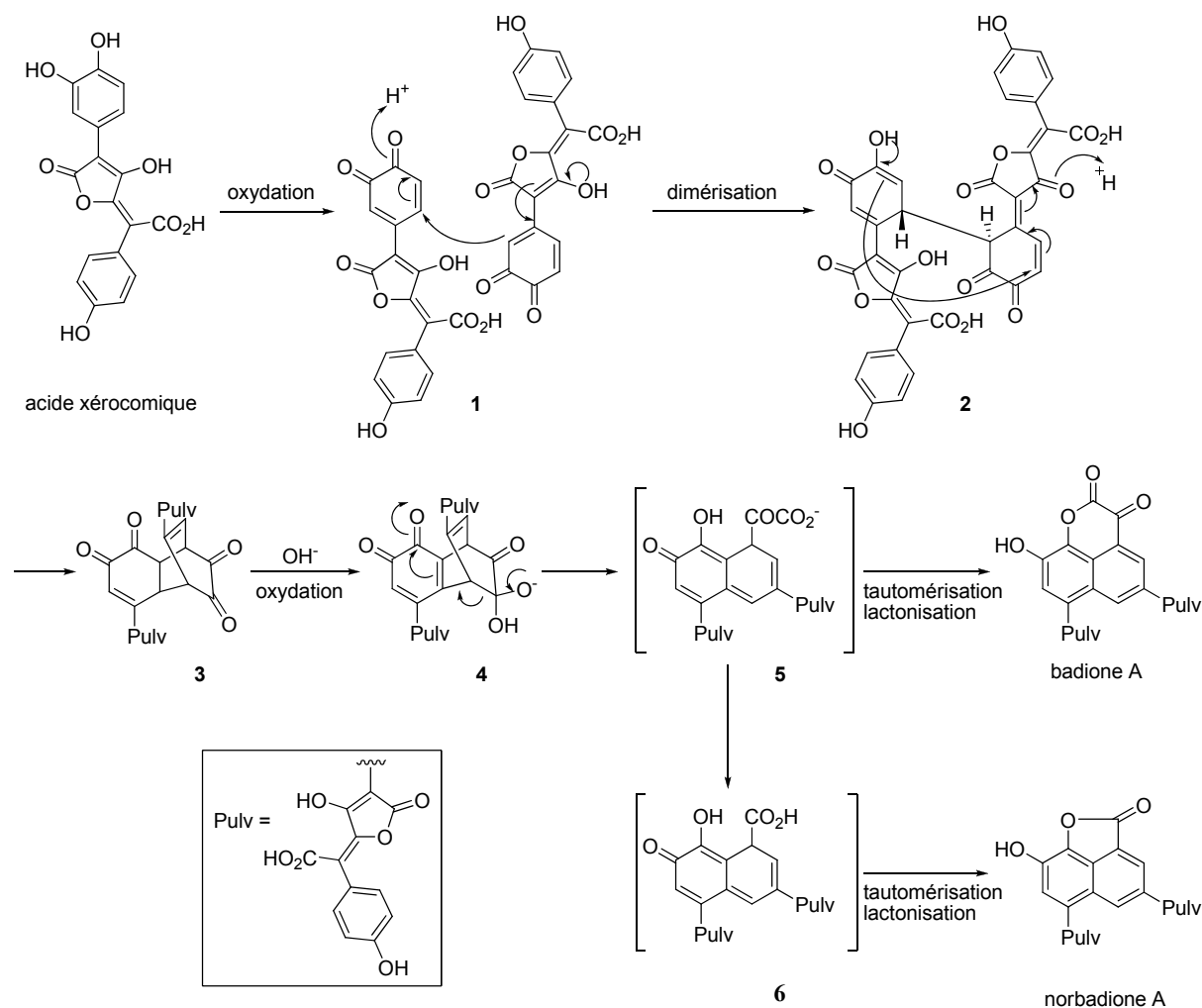


Schéma 1

La conversion de l'acide xéromique en badione A a été observée *in vivo*.¹ En effet, après addition d'une solution aqueuse d'acide xéromique sur la chair du chapeau d'un bolet bai, l'équipe de Steglich a constaté un changement de couleur de la chair avec un passage du jaune au marron. Après extraction et purification, la badione A a été détectée par RMN du proton. Ceci indique que les enzymes nécessaires à la dimérisation oxydante sont présentes dans le chapeau du champignon.

Plus récemment, des pigments analogues, la sclérocitrine et la chalcitrine, ont été isolés à partir du Scléroderme vulgaire (*Scleroderma citrinum*) (Figure 6).⁷ Ces deux composés proviendraient également de l'intermédiaire **2** résultant de la dimérisation de l'acide déhydroxéromique. Suivant le centre électrophile avec lequel réagit l'énol, la sclérocitrine ou la chalcitrine est obtenue.

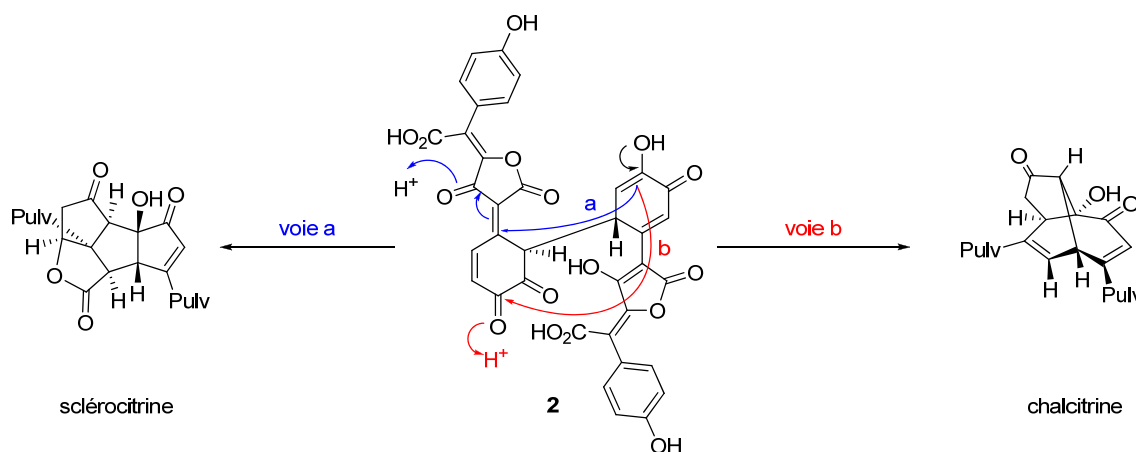


Figure 6

III.2. Les acides pulviniques

La biosynthèse d'un acide pulvinique,³ l'acide atromentique, est brièvement présentée dans le Schéma 2. L'acide *p*-hydroxyphénylpyruvique **9** est obtenu *via* le chorismate **7** et le préphénate **8** qui sont des intermédiaires dans la biosynthèse de nombreux composés naturels.⁸ Une double condensation de l'acide **9** conduit par réaction enzymatique à une terphénylquinone **10**. Celle-ci est ensuite oxydée en acide atromentique en passant par un intermédiaire hypothétique **11**.

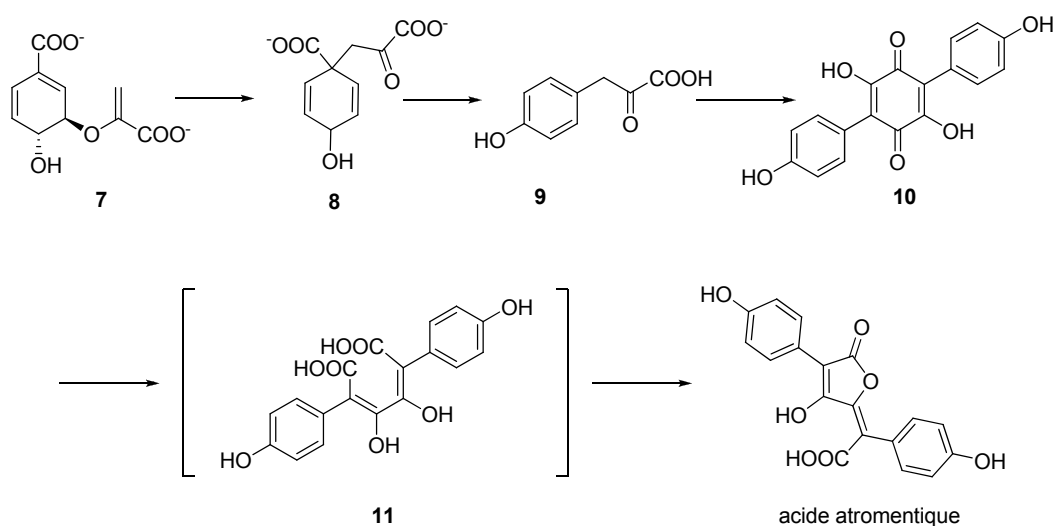


Schéma 2

⁸ Kelly, J. W. In *Comprehensive Natural Products Chemistry*; Barton, D., Nakanishi, K., Meth-Cohn, O., Eds.; Elsevier Science: Oxford, 1999; Vol. 4, pp 1-13.

IV. Propriétés physico-chimiques

IV.1. Détermination des constantes de protonation de la norbadione A

La norbadione A possède sept sites de protonation : deux énols, deux acides carboxyliques et trois phénols. L'équipe d'Albrecht-Gary⁹ a déterminé les valeurs de constantes de protonation de la norbadione A en combinant la potentiométrie, la spectrométrie d'absorption UV-visible et la RMN ¹H. L'attribution des constantes de protonation est indiquée dans la Figure 7.

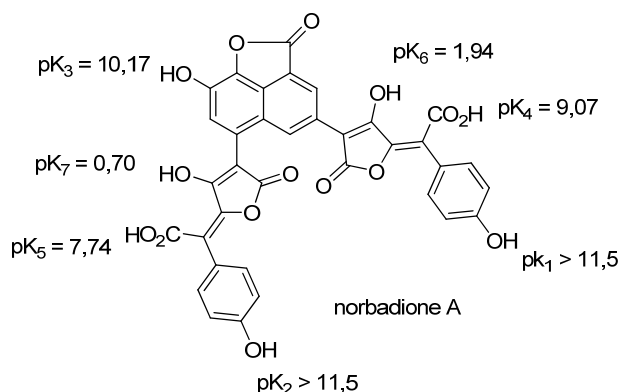


Figure 7

Dans une étude récente, faisant appel à des techniques similaires, l'équipe de Spiess a émis l'hypothèse que les pKa les plus faibles correspondaient aux fonctions acides carboxyliques.¹⁰ Cependant, cette hypothèse a été infirmée par la même équipe, sur la base d'une étude de modélisation moléculaire.¹¹

IV.2. Propriétés de complexation de césium

Les champignons possèdent une forte capacité d'extraction pour puiser leurs nutriments dans le sol. L'absorption s'effectue grâce à des récepteurs spécifiques situés sur les membranes du mycélium. Capables d'extraire des éléments, stables ou radioactifs, présents dans le sol, les champignons ont également la particularité de les accumuler grâce à un métabolisme assez lent.

⁹ Garaudée, S.; Elhabiri, M.; Kalny, D.; Robiolle, C.; Trendel, J.-M.; Hueber, R.; Van Dorsselaer, A.; Albrecht, P.; Albrecht-Gary, A.-M. *Chem. Commun.* **2002**, 944-945.

¹⁰ Kuad, P.; Borkovec, M.; Desage-El Murr, M.; Le Gall, T.; Mioskowski, C.; Spiess, B. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 1323-1333.

¹¹ Schurhammer, R.; Diss, R.; Spiess, B.; Wipff, G. *Phys. Chem. Chem. Phys.* **2008**, 495-505.

Après l'accident de Tchernobyl en 1986, plusieurs espèces de champignons, dont le bolet bai, présentaient un taux anormalement élevé en césium 137, un des principaux radioéléments émis dans l'atmosphère lors de l'accident.¹² L'équipe de Steglich a alors examiné si la présence de pigments tels que le norbadione A et la badione A pouvait jouer un rôle dans l'accumulation du césium.¹³ Des expériences lui ont permis de montrer que la norbadione A forme un complexe 1:1 avec le chlorure de césium et que des dérivés pulviniques plus simples, tels que l'acide atromentique et l'acide xérocomique, sont de moins bons complexants pour le césium. Ceci pourrait s'expliquer par le fait que la norbadione A possède deux chaînes pulviniques, offrant un arrangement spatial plus favorable à la complexation.

Plus récemment, l'équipe d'Albrecht-Gary⁹ a réalisé une étude de complexation de la norbadione A en combinant la spectrophotométrie d'absorption en UV-visible et la spectrométrie de masse (SM-ESI). La complexation de la norbadione A a été réalisée en milieu méthanol/eau tamponnée à pH = 6,1 (pH physiologique des champignons). A ce pH, la norbadione A est sous une forme diénolate, notée LH₅ (Schéma 3). Deux types de complexes ont été observés lors de l'étude, un premier complexe norbadione/césium de stœchiométrie 1:1 (LH₅)Cs et un second de stœchiométrie 1:2 (LH₅)Cs₂.

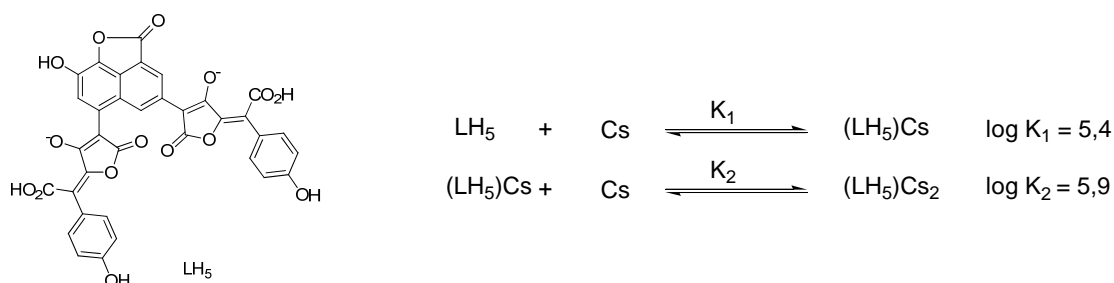


Schéma 3

Les auteurs ont ainsi montré que le complexe (LH₅)Cs₂ est nettement plus stable que (LH₅)Cs et suggèrent l'occurrence d'un effet allostérique lors de la complexation du deuxième cation césium.

¹² Kalač, P. *Food Chem.* **2001**, 75, 29-35.

¹³ Aumann, D. C.; Clooth, G.; Steffan, B.; Steglich, W. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1989**, 28, 453-454.

Au laboratoire, des études similaires ont été réalisées sur le disel de potassium de la norbadione A (NAK_2).¹⁴ L'addition d'une quantité croissante de chlorure de césium à une solution de disel de potassium de la norbadione A dans le méthanol (10^{-4} M), a permis d'identifier trois espèces en spectrométrie de masse en mode électrospray : le disel sous forme de complexe avec du potassium $[\text{NAK}_2+\text{K}]^+$ et deux complexes avec du césium $[\text{NAK}_2+\text{Cs}]^+$ et $[\text{NAK}+2\text{Cs}]^+$. L'espèce $[\text{NA}+3\text{Cs}]^+$ n'a quant à elle pas été observée (Schéma 4). L'apparition du complexe $[\text{NA}+\text{K}+2\text{Cs}]^+$ est très rapide, ce qui indique que cette espèce est très favorisée.

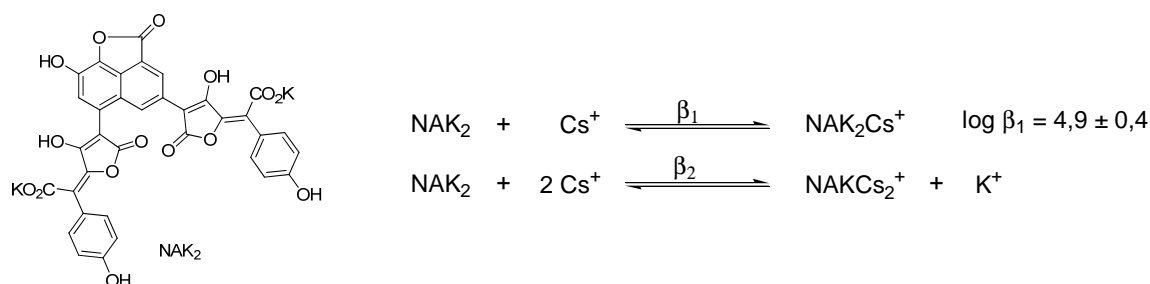


Schéma 4

Des expériences dites de « pertes de neutres » ont fourni des informations supplémentaires sur les complexes formés. En effet, les résultats suggèrent que le premier complexe se fait au niveau des chaînes pulviniques et que le second implique un acide carboxylique (Schéma 5). La constante de complexation ($\log \beta_1 = 4,9 \pm 0,4$) pour le complexe contenant un seul cation de césium a été déterminée par SM ESI.

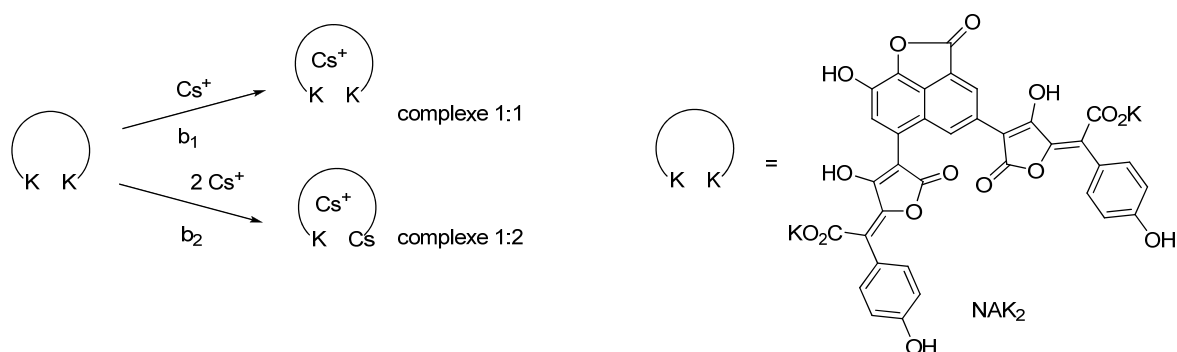


Schéma 5

¹⁴ Desage-El Murr, M.; Nowaczyk, S.; Le Gall, T.; Mioskowski, C.; Amekraz, B.; Moulin, C. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, 42, 1289-1293.

D'autre part, une étude similaire a été réalisée sur un analogue de la norbadione A **12** synthétisé au laboratoire (Figure 8).¹⁴ Dans ce cas, trois espèces ont été identifiées : le composé **12**, et les complexes 1:1 [**12**+K]⁺ et [**12**+Cs]⁺.

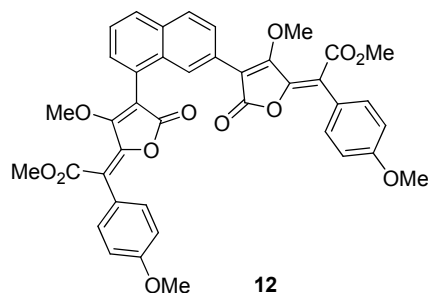


Figure 8

La constante de stabilité du complexe 1:1 [**12**+Cs]⁺ est similaire à celle du complexe [NAK₂+Cs]⁺ ($\log \beta = 4,6 \pm 0,4$). Ces résultats confirment que la complexation d'un ion césium a lieu sans impliquer les fonctions acides carboxyliques.

Ces études permettent de suggérer qu'un cation de césium serait donc maintenu dans une pseudo-cavité formée par un arrangement spatial des deux chaînes pulviniques (Figure 9).

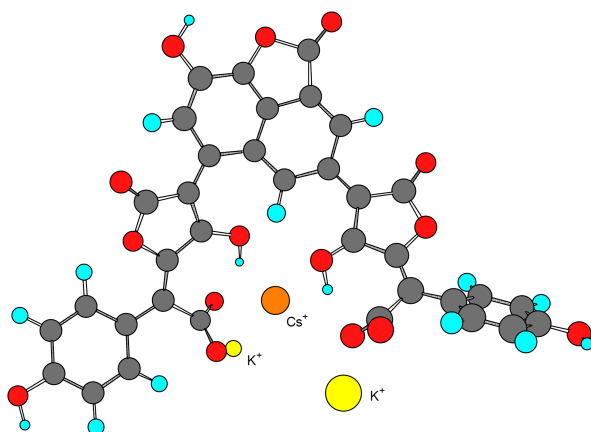


Figure 9

Du fait de ses capacités à complexer le césium, l'utilisation de la norbadione A, comme agent de décontamination pour des personnes ayant accidentellement ingéré du césium radioactif, était apparue intéressante.

Cependant, la constante de complexation du césium par la norbadione A est trop faible pour ce type d'application. Afin d'obtenir des résultats plus intéressants, il serait nécessaire d'ajouter des éléments de complexation sur la molécule.

V. Propriétés antioxydantes de la norbadione A et des acides pulviniques

V.1. Généralités sur les antioxydants¹⁵

Par définition, un antioxydant est une substance capable de neutraliser les espèces réactives de l'oxygène ou de réduire les dommages causés par ces espèces dans l'organisme. Les espèces réactives de l'oxygène, qui peuvent être des radicaux libres ou des espèces neutres, sont produites à partir de l'oxygène par divers mécanismes physiologiques et sont utiles au fonctionnement de la cellule. Parmi ces espèces, on peut citer le radical hydroxyle et l'anion superoxyde.

Dans les conditions normales, des radicaux libres sont produits en permanence en faibles quantités et leur concentration est parfaitement maîtrisée. Dans un organisme sain, la balance antioxydants/pro-oxydants est en équilibre. Si tel n'est pas le cas, que ce soit par déficit en antioxydants ou par suite d'une surproduction de radicaux, l'excès de ces radicaux est appelé « stress oxydant ». Cette rupture d'équilibre, lourde de conséquence, peut avoir de multiples origines : défaillance nutritionnelle, anomalies génétiques, exposition à des radiations, intoxication par des métaux lourds...)

La production excessive de radicaux libres peut provoquer des lésions directes de molécules biologiques (oxydation de l'ADN, des protéines, des lipides, des glucides) mais aussi des lésions secondaires dues au caractère cytotoxique et mutagène des métabolites produits, notamment lors de l'oxydation des lipides.

Le stress oxydant est impliqué dans de très nombreuses maladies. La plupart des maladies induites par le stress oxydant apparaissent avec l'âge, car le vieillissement diminue les défenses antioxydantes et augmente la production mitochondriale de radicaux. Le stress oxydant serait à l'origine de plusieurs maladies, dont les plus importantes sont les cancers, les maladies cardiovasculaires ou les maladies neurodégénératives comme la maladie d'Alzheimer.

Les antioxydants sont susceptibles d'être utilisés pour contrecarrer les effets des rayonnements ionisants sur les organismes. En effet, ces rayonnements produisent eux-mêmes des radicaux libres, notamment par interaction avec l'eau dans les cellules.

¹⁵ Favier, A. *L'Actualité Chimique* Nov-Déc. 2003, 108-115.

V.2. Analogies structurelles de la norbadione A avec des antioxydants connus

Pour lutter contre le stress oxydant, les cellules ont développé des systèmes de défense. Ces systèmes de défense sont des enzymes comme la superoxyde dismutase, les catalases ou la glutathion peroxydase, mais également des molécules antioxydantes endogènes, comme le glutathion.

De plus, l'alimentation peut fournir un grand nombre d'antioxydants. Les principaux sont la vitamine E, la vitamine C, le β -carotène, les oligo-éléments (sélénium, cuivre, zinc, manganèse), les polyphénols et les flavonoïdes.

Il est intéressant d'observer que la norbadione A et les acides pulviniques tel que l'acide variégatique comportent des analogies structurelles avec des antioxydants connus (Figure 10). En effet, ils possèdent un motif **acide tétronique**, comme l'acide ascorbique, et des fonctions **phénols**, comme la vitamine E, le resvératrol ou les flavonoïdes.

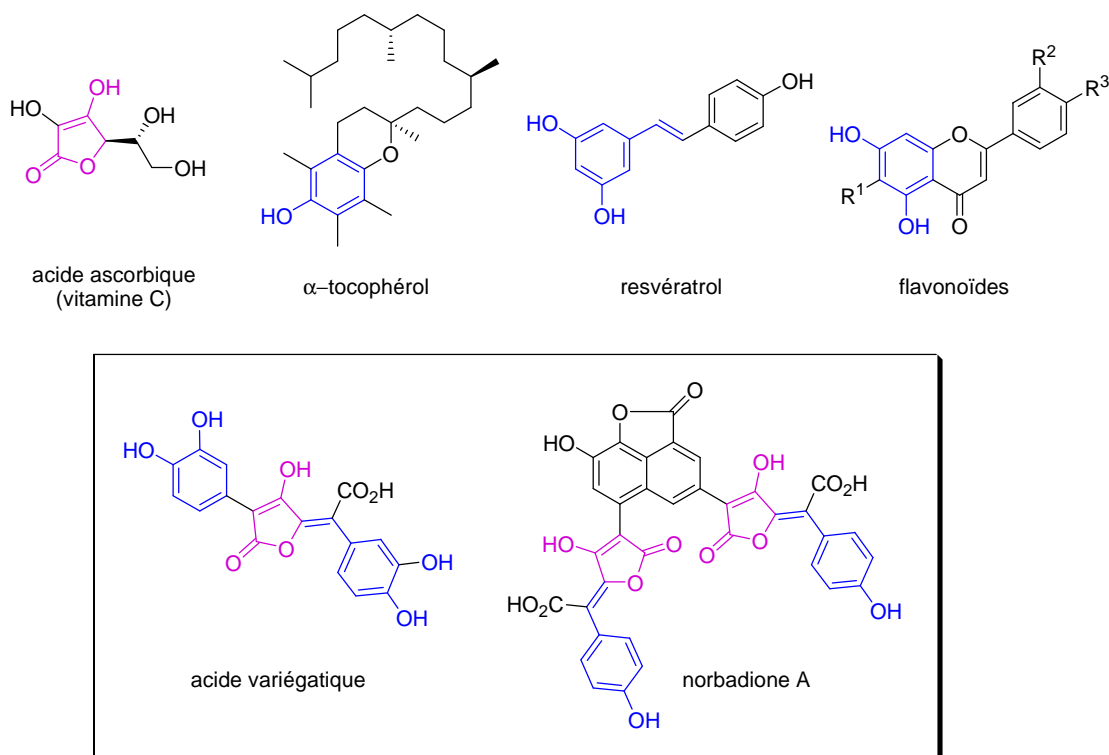


Figure 10

V.3. Mise en évidence des propriétés antioxydantes

L'activité antioxydante peut être mise en évidence par différents tests. Au laboratoire, des tests de protection de la thymidine et de plasmides ont été réalisés. Dans ce paragraphe, seuls les principaux résultats obtenus sont développés.

V. 3.1 Test de protection de la thymidine

Un test *in vitro* adapté pour le criblage à haut débit a permis d'évaluer l'activité antioxydante de nombreux composés, dont la norbadione A et certains acides pulviniques.¹⁶ Ce test a été mis au point au CEA de Saclay par F. Taran (SCBM, Service de Chimie Bioorganique et de Marquage) en collaboration avec les équipes de C. Créminon et D. Boquet (SPI, Service de Pharmacologie et d'Immunoanalyse) et de S. Pin et J.-P. Renault (SCM, Service de Chimie Moléculaire).

V.3.1.a) Principe du test

Ce test s'appuie sur l'étude de la dégradation d'une cible biologique, la thymidine, nucléoside de l'ADN, sous l'action de trois types de stress oxydants : l'irradiation γ (source ^{137}Cs), l'irradiation UV à 254 nm en présence de peroxyde d'hydrogène et un système métallique de type Fenton ($\text{Fe}^{2+}/\text{H}_2\text{O}_2$) (Figure 11).

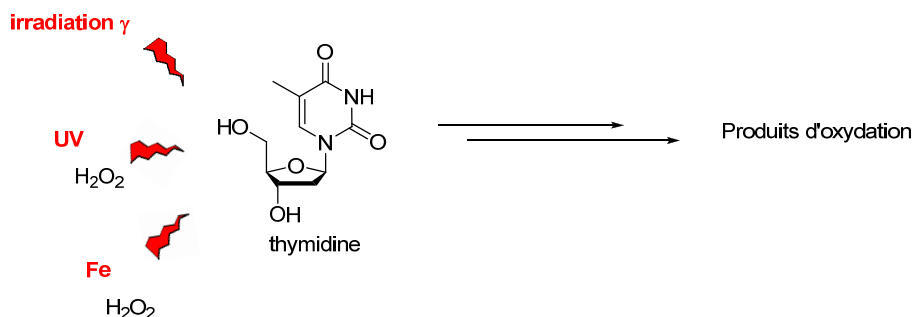


Figure 11

Le test est réalisé dans des plaques 96 puits et permet l'évaluation simultanée de nombreux produits. Dans chaque puit, la thymidine en présence d'un composé potentiellement antioxydant est soumise à un stress oxydant. La thymidine intacte est ensuite quantifiée par un dosage immunoenzymatique, qui utilise un anticorps spécifique de la thymidine (Figure 12). Les résultats sont exprimés en pourcentage de protection de la thymidine.

¹⁶ Meunier, S.; Desage-El Murr, M.; Nowaczyk, S.; Le Gall, T.; Pin, S.; Renault, J.-P.; Boquet, D.; Créminon, C.; Saint-Aman, E.; Valleix, A.; Taran, F.; Mioskowski, C. *ChemBioChem* **2004**, 5, 832-840.

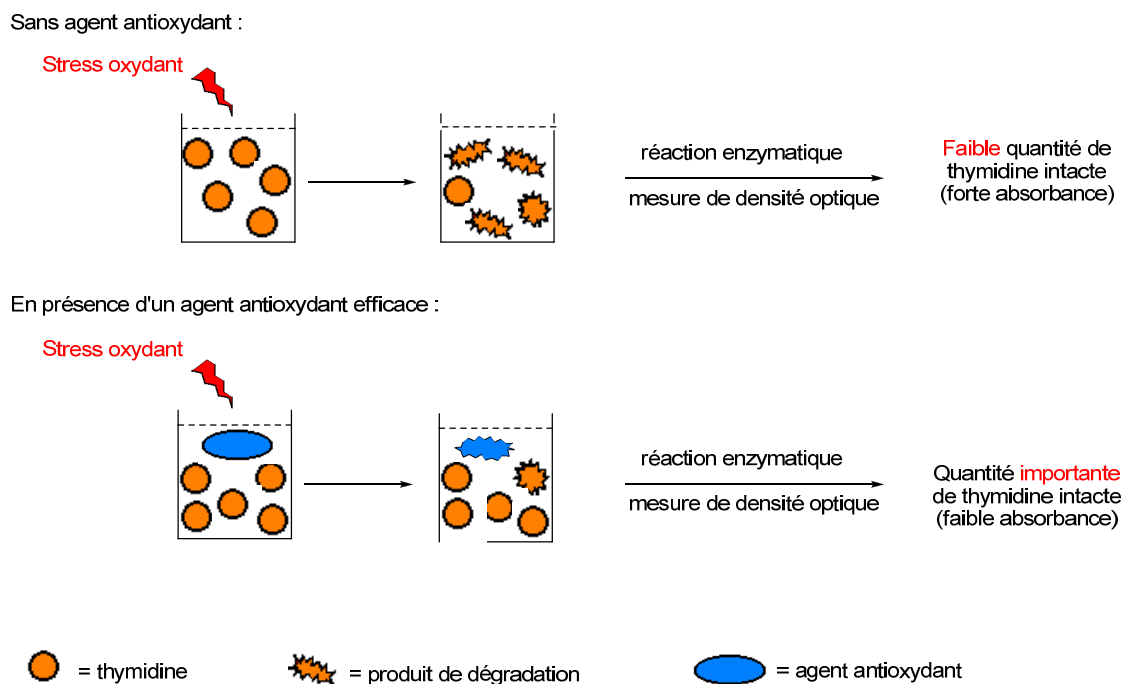


Figure 12

De nombreux composés ont été soumis à ce test, dont certains sont connus pour être de bons antioxydants, tels que des phénols, des quinones, des flavonoïdes, des coumarines.

V.3.1.b) Résultats

Quelques résultats significatifs obtenus d'une part, avec de bons antioxydants (la quercétine, la (+)-rutine, la lutéoline) et d'autre part, avec la norbadione A et l'acide pulvinique **13a**, sont indiqués dans la Figure 13. Sous rayonnement γ et UV, la norbadione A révèle une protection élevée et supérieure à celle de tous les autres composés évalués. Par contre, sous stress Fenton, la norbadione A est beaucoup moins efficace. En revanche, l'acide pulvinique **13a**, testé dans les mêmes conditions, protège efficacement la thymidine sous les trois types de stress (Figure 13). L'absence d'activité de la norbadione A sous stress Fenton pourrait être due à un effet pro-oxydant de la norbadione A.

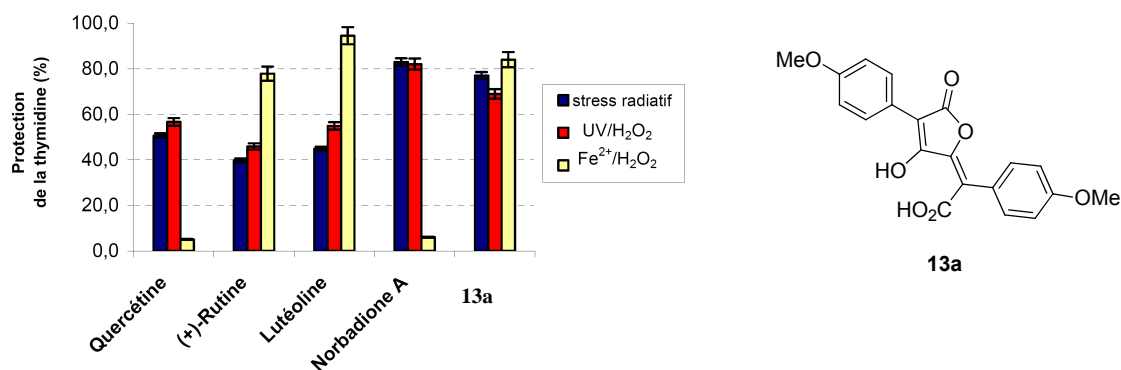


Figure 13

Après ces résultats encourageants, d'autres dérivés de l'acide pulvinique ont été synthétisés et testés. Il s'agit, d'une part, de dérivés comportant deux groupements aromatiques identiques (préparés par le Dr B. Heurtaux, CEA Saclay)¹⁷ et d'autre part, de dérivés dans lesquels un des groupements aromatiques a été remplacé par un groupement alkyle (préparés par les Dr S. Meunier et D. Habrant, Faculté de pharmacie de Strasbourg.).¹⁸

Sous rayonnement γ , les composés **14** dans lesquels la lactone est substituée par un groupement méthyle ont une faible activité antioxydante. L'activité antioxydante des composés **15** dans lesquels la lactone est substituée par un groupement aromatique et qui comporte un groupement méthyle en α de l'ester, est meilleure. Cependant, les pulvinates de méthyle **16** et les acides pulviniques **13** comportant deux groupements aromatiques restent plus efficaces.

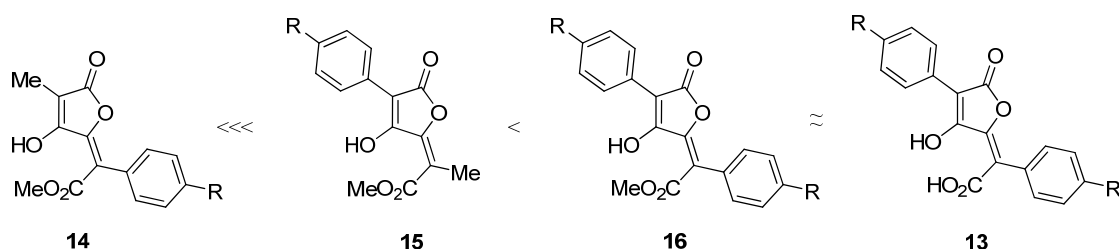


Figure 14

L'activité de plusieurs dérivés pulviniques symétriques **13** et **16** comportant des groupements aromatiques ou hétéroaromatiques a été évaluée. Ils conduisent en général à une protection importante de la thymidine. Les composés peuvent être classés en fonction des substituants en *para* du phényle, du plus actif au moins actif, de la manière suivante : OH \approx OMe \approx Br > H > Cl > F, toutefois les différences sont peu marquées. Les composés comportant des groupements 2- et 3-thiényles ont une activité moindre.

¹⁷ Heurtaux, B., Thèse de Doctorat, Université de Paris XI, Orsay, 2006.

¹⁸ Habrant, D., Thèse de Doctorat, Université de Louis Pasteur, Strasbourg 1, 2008.

V.3.2 Test sur plasmide

Ce test consiste à soumettre un plasmide (ADN double brin circulaire, non chromosomique, extrait d'une bactérie) à un stress oxydant en présence d'un agent potentiellement antioxydant. Le plasmide superenroulé, sous l'effet d'un stress, conduit à un ADN circulaire provenant d'une rupture simple brin et à un ADN linéaire provenant d'une rupture double brin. Les différentes formes d'ADN sont ensuite séparées par électrophorèse sur gel d'agarose. Ces tests ont été réalisés par les Dr S. Meunier, M. Hanédanian et B. Heurtaux.

V.3.1.c) Irradiation γ

Sous irradiation γ , le test met en évidence une protection dose-dépendante du plasmide (plasmide pUC18 irradié à $2,5 \text{ Gy min}^{-1}$ pendant 30 min) par différents agents antioxydants dont la norbadione A.¹⁹

Plusieurs dérivés d'acides pulviniques ont été évalués de cette manière. A la concentration maximale testée (500 μM), la protection du plasmide n'est pas totale. Cependant, les composés synthétisés protègent l'ADN de manière plus efficace que des antioxydants bien connus, comme l'acide ascorbique, le mannitol ou la curcumine.

V.3.1.d) Conditions de Fenton

Le test de dégradation de plasmides a été également réalisé sous un stress de type Fenton. Les oxydations du plasmide superenroulé pUC18 ont été réalisées par traitement avec 200 μM $\text{Fe}^{\text{II}}\text{SO}_4/\text{EDTA}/\text{H}_2\text{O}_2$ (1:1:100) pendant 30 min. Dans ces conditions, la norbadione A ne protège pas l'ADN et son caractère pro-oxydant a été confirmé par ce test. Par contre, plusieurs dérivés d'acides pulviniques se sont avérés efficaces dans ce test et de surcroît ne présentent pas de caractère pro-oxydant.

V.3.3 Toxicité

Des études *in vitro* menées par F. Leteurtre (CEA, SBIGeM : Service de Biologie Intégrative et Génétique Moléculaire), réalisées sur des cellules V79²⁰ ont mis en évidence que plusieurs dérivés pulviniques n'étaient pas toxiques, contrairement à la norbadione A. Une toxicité *in vivo* relativement importante de la norbadione A chez la souris ($\text{DL}_{50} = 58 \text{ mg/kg}$) a été montrée lors d'une étude réalisée par le Dr Rima (Université Paul Sabatier, Toulouse). La toxicité de plusieurs dérivés pulviniques a été également évaluée. Aucune toxicité n'a été observée à la limite de leur solubilité (environ 200 mg/kg).

¹⁹ Meunier, S.; Hanédanian, M.; Desage-El Murr, M.; Nowaczyk, S.; Le Gall, T.; Pin, S.; Renault, J.-P.; Boquet, D.; Créminon, C.; Mioskowski, C.; Taran, F. *ChemBioChem* **2005**, 6, 1234-1241.

²⁰ Cellules de fibroblastes de poumon de hamster de Chine.

VI. Conclusion

La norbadione A (Figure 15), pigment polyphénolique isolé à partir de deux espèces de champignons, est un complexant du césium. Son utilisation en tant qu'agent de décoloration du césium radioactif avait été envisagée, cependant sa constante de complexation pour le césium n'est pas assez élevée pour cette approche.

D'autre part, la norbadione A possède des propriétés antioxydantes remarquables. L'utilisation de ce composé en tant qu'antioxydant ou comme agent de protection contre les rayonnements ionisants avait été envisagée. Cependant du fait de son caractère pro-oxydant et de sa toxicité *in vivo*, une telle utilisation semble désormais exclue.

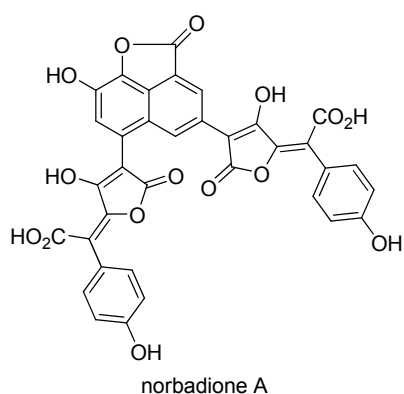


Figure 15

Les acides pulviniques (Figure 16), constituent une famille de pigments de champignons à laquelle est apparentée la norbadione A. Des composés de cette famille et des analogues obtenus par synthèse, ont quant à eux révélé une activité antioxydante intéressante, sans présenter de toxicité.

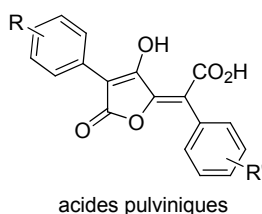


Figure 16

La structure originale de la norbadione A, ainsi que ses propriétés, en fait un objectif synthétique particulièrement intéressant. Parvenir à réaliser sa synthèse peut aussi permettre de définir des voies de synthèse d'analogues pouvant avoir de meilleures propriétés de complexation ou antioxydantes.

Dans le cadre de cette thèse, nous nous sommes intéressés non seulement à la synthèse de la norbadione A mais aussi à celle de dérivés pulviniques, structuellement apparentés, et comportant également des propriétés antioxydantes. Dans le chapitre suivant, nous détaillerons une voie d'accès aux acides 3-aryltétroniques **17** pouvant être employés comme précurseurs de dérivés pulviniques **13** (Schéma 6).

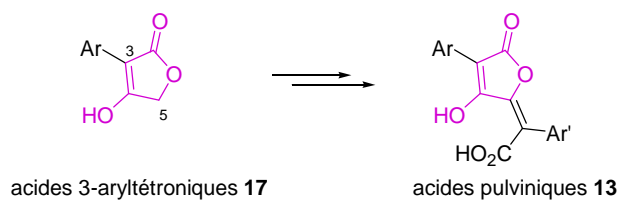


Schéma 6

Chapitre II : Les acides tétroniques

Les acides tétroniques (4-hydroxy-2(5*H*)-furanones) sont des β -hydroxybuténolides, parmi lesquels le composé le plus simple est l'acide tétronique lui-même (Schéma 7). Le motif acide tétronique peut être présent sous les deux formes tautomères **A** et **B**. L'acide tétronique présente une certaine acidité, son pK_a est de 3,76.²¹

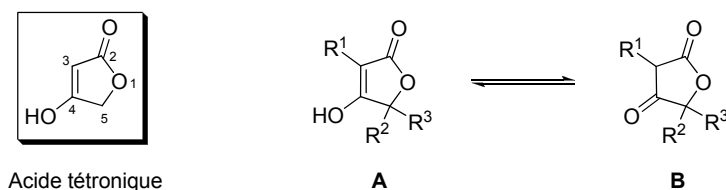


Schéma 7

Parmi les composés les plus connus de cette famille, on peut citer la vitamine C (acide ascorbique) et l'acide pénicillique (Figure 17).

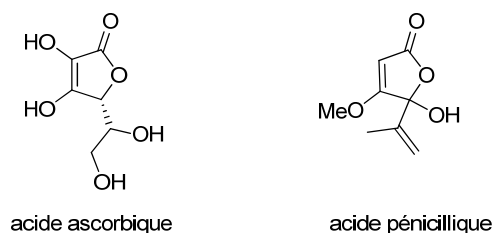


Figure 17

De nombreux autres produits naturels, extraits d'éponges, de lichens, de moisissures et de plantes supérieures, comportent dans leur structure le motif acide tétronique.^{22,23}

²¹ Kumler, W. D. *J. Am. Chem. Soc.* **1938**, 60, 859-864.

²² Zografos, A. L.; Georgiadis, D. *Synthesis* **2006**, 3157-3188.

²³ Schobert, R.; Schlenk, A. *Bioorg. Med. Chem.* **2008**, 16, 4203-4221.

I. Les acides tétroniques naturels et leurs propriétés

Les produits naturels comportant un motif acide tétronique présentent un large éventail de propriétés biologiques, telles que des activités antibiotiques, antitumorales, anticoagulantes, antiépileptiques, antifongiques, insecticides, analgésiques ou encore anti-inflammatoires.²⁴

Dans certains de ces composés, le motif acide tétronique est la structure principale de la molécule, alors que dans d'autres, il ne constitue qu'une petite partie d'une structure plus complexe (alcaloïdes, macrolides, terpènes, tanins).

Dans ce paragraphe, quelques exemples de produits naturels, classés en fonction de la substitution de la position 3 de l'acide tétronique, seront présentés.

I.1. Acides 3-acyltétroniques

Parmi tous les acides tétroniques naturels, les acides 3-acyltétroniques sont les plus représentés. L'acide carlosique et le RK-682 sont des exemples types d'acides 3-acyltétroniques peu complexes et bioactifs (Figure 18). L'acide carlosique, isolé de *Penicillium charlesii* en 1934,²⁵ est un intermédiaire dans la biosynthèse de l'acide pénicillique.²⁶ Le RK-682 a été isolé à partir de plusieurs sources, telles que *Actinomycetes* DSM 7357,^{27,28} *Streptomyces* sp. 88-682²⁹ et *Streptomyces* sp. AL-462.³⁰ Il a été montré que cet acide tétronique inhibe la protéase du VIH-1^{27,28} et de nombreuses kinases et phosphatases,³¹ vraisemblablement en mimant la structure du phosphate dans la poche de fixation du substrat de ces enzymes.³²

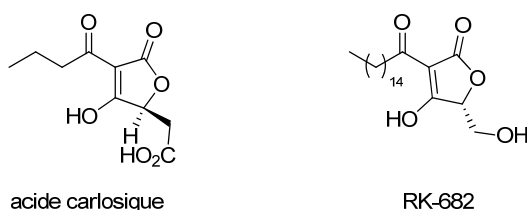


Figure 18

²⁴ Effenberger, F.; Syed, J. *Tetrahedron: Asymmetry* **1998**, 9, 817-825.

²⁵ Clutterbuck, P. W.; Haworth, W. N.; Raistrick, H.; Smith, G.; Stacey, M. *Biochem. J.* **1934**, 28, 94-110.

²⁶ Bentley, R.; Bhate, D. S.; Keil, J. G. *J. Biol. Chem.* **1962**, 237, 859-866.

²⁷ Roggo, B. E.; Petersen, F.; Delmendo, R.; Jenny, H.-B.; Peter, H. H.; Roesel, J. *J. Antibiot.* **1994**, 47, 136-142.

²⁸ Roggo, B. E.; Hug, P.; Moss, S.; Raschdorf, F.; Peter, H. H. *J. Antibiot.* **1994**, 47, 143-147.

²⁹ Hamaguchi, T.; Sudo, T.; Osada, H. *FEBS Lett.* **1995**, 372, 54-58.

³⁰ Shinagawa, S.; Muroi, M.; Ito, T.; Hida, T. In JP 05043568, 1993.

³¹ Sodeoka, M.; Sampe, R.; Kojima, S.; Baba, Y.; Morisaki, N.; Hashimoto, Y. *Chem. Pharm. Bull.* **2001**, 49, 206-212.

³² Schobert, R.; Jagusch, C. *J. Org. Chem.* **2005**, 70, 6129-6132.

Les agglomérines A-D ont été isolées du bouillon de fermentation d'*Enterobacter agglomerans* PB-6042 par l'équipe de Shoji en 1989. Ces acides 5-méthylidènetétroniques sont actifs contre de nombreuses bactéries anaérobies et possèdent également une faible activité antibiotique contre les bactéries aérobies (Figure 19).^{33,34}

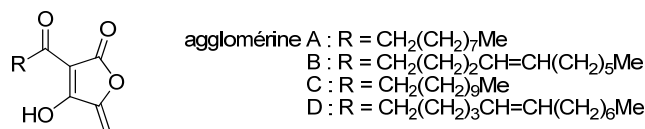


Figure 19

Les quartromicines et la tétrorcine A sont des molécules complexes contenant des motifs spirotétroniques (Figure 20). Les quartromicines, isolées d'*Actinomycetes*,³⁵ présentent un centre de symétrie C₂ et contiennent deux sous-unités spirotétronates. Ces composés expriment une activité antivirale contre le virus HSV (type 1), le VIH et le virus de la grippe de type A.^{36,37} La tétrorcine A possède, outre un acide spirotétronique, une structure glycosidique complexe. Cette macromolécule présente un grand intérêt du fait de son activité antitumorale contre les cellules P 388 (leucémie) ou B 16 (mélanome).^{38,39}

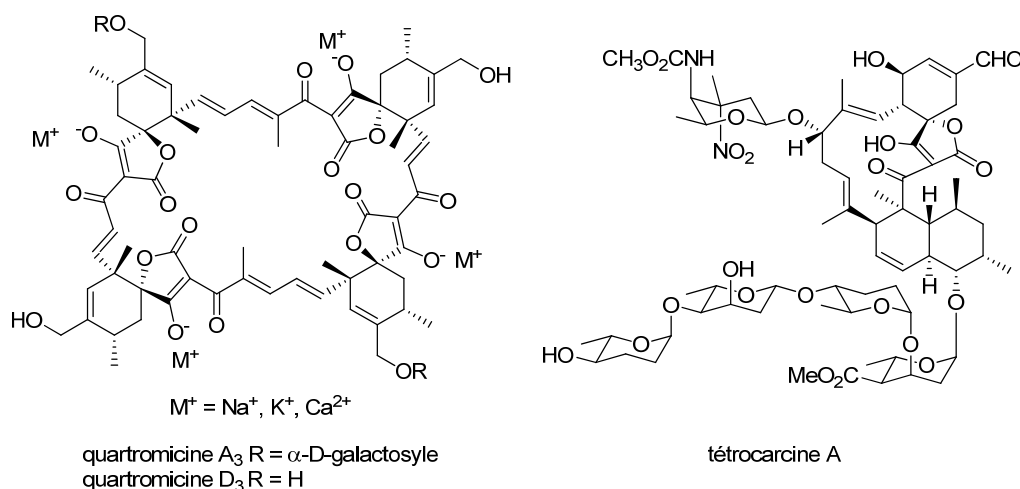


Figure 20

³³ Shoji, J.; Sakazaki, R.; Hattori, T.; Matsumoto, K.; Uotani, N.; Yoshida, T. *J. Antibiot.* **1989**, 42, 1729-1733.

³⁴ Terui, Y.; Sakazaki, R.; Shoji, J. *J. Antibiot.* **1990**, 43, 1245-1253.

³⁵ Kusumi, T.; Ichikawa, A.; Kakisawa, H.; Tsunakawa, M.; Konishi, M.; Oki, T. *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, 113, 8947-8948.

³⁶ Tsunakawa, M.; Tenmyo, O.; Tomita, K.; Naruse, N.; Kotake, C.; Miyaki, T.; Konishi, M.; Oki, T. *J. Antibiot.* **1992**, 45, 180-188.

³⁷ Tanabe-Tochikura, A.; Nakashima, H.; Murakami, T.; Tenmyo, O.; Oki, T.; Yamamoto, N. *Antiviral Chem. Chemother.* **1992**, 3, 345-349.

³⁸ Nakashima, T.; Miura, M.; Hara, M. *Cancer Res.* **2000**, 60, 1229-1235.

³⁹ Hara, T.; Omura-Minamisawa, M.; Chao, C.; Nakagami, Y.; Ito, M.; Inoue, T. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* **2005**, 61, 517-528.

I.2. Acides 3-alkyltétroniques

La sarcotrine A et la variabiline ont toutes deux été isolées à partir d'éponges marines et possèdent respectivement des activités antitumorale⁴⁰ et anti-inflammatoire⁴¹ (Figure 21). Ces deux terpènes possèdent un groupement méthyle en position 3 sur le motif acide tétronique et une longue chaîne carbonée en position 5, portant un hétérocycle en position terminale.

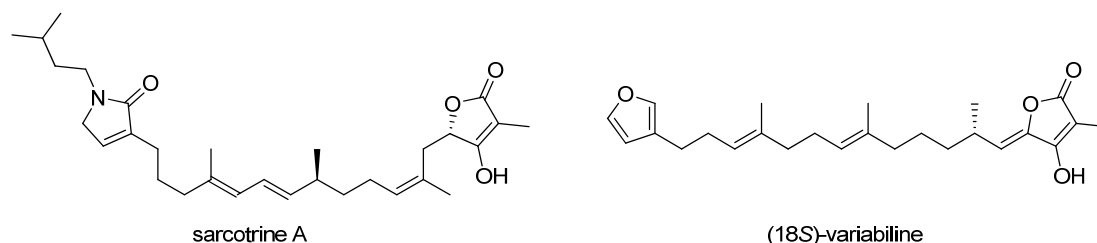


Figure 21

L'artapétaline A, qui comporte une chaîne carbonée en position 3, a été isolée à partir des parties aériennes d'*Artabotrys hexapetalus*, qui est une plante utilisée en médecine traditionnelle chinoise pour le traitement du paludisme et d'un type de tuberculose (Figure 22).⁴²

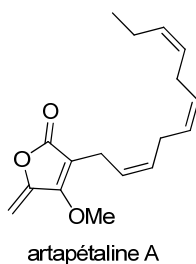


Figure 22

⁴⁰ Liu, Y.; Hong, J.; Lee, C. O.; Im, K. S.; Kim, N. D.; Choi, J. S.; Jung, J. H. *J. Nat. Prod.* **2002**, *65*, 1307-1314.

⁴¹ Escrig, V.; Ubeda, A.; Ferrandiz, M. L.; Darias, J.; Sanchez, J. M.; Alcaraz, M. J.; Paya, M. J. *Pharmacol. Exp. Ther.* **1997**, 282, 123-131.

⁴² Wong, H.-F.; Brown, G. D. *Phytochemistry* **2002**, 59, 99-104.

I.3. Acides 3-alkoxytétroniques

La chlorothricine, isolée à partir de *Streptomyces antibioticus*,^{43,44,45} est un macrolide complexe glycosylé qui possède une activité antibiotique contre les bactéries Gram-positive (Figure 23). Il est intéressant de noter que le chlorotricolide, la partie aglycone de la molécule, sous sa forme d'ester méthylique, conserve l'activité antibiotique. Toutefois, des concentrations plus élevées que pour la chlorothricine elle-même sont nécessaires.^{46,47,48}

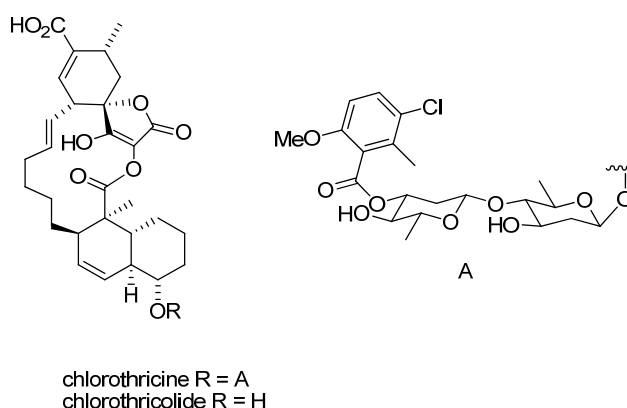


Figure 23

I.4. Acides tétroniques non-substitués en position 3

La losigamone, les pipérolides et les fadyénolides sont des petites molécules fonctionnalisées dont la structure de base est le motif acide tétronique (Figure 24).

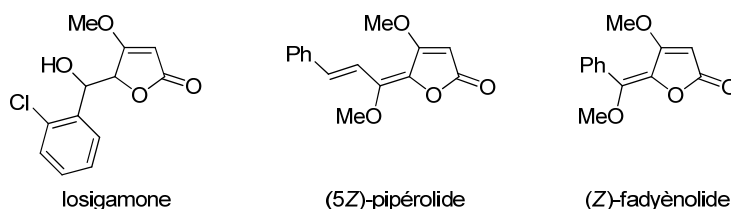


Figure 24

La losigamone est un composé ayant des propriétés anticonvulsantes qui est en phase III d'essais cliniques.²³ Le (5Z)-pipérolide et le (Z)-fadyénolide sont isolés à partir de plantes appartenant au genre *Piper* (*Piper sanctum* et *Piper fadyenolli* respectivement).^{49,50,51} Ces composés ont la particularité de posséder une double liaison exocyclique en position 5.

⁴³ Keller-Schierlein, W.; Muntwyler, R.; Pache, W.; Zähler, H. *Helv. Chim. Acta* **1969**, 52, 127-142.

⁴⁴ Muntwyler, R.; Keller-Schierlein, W. *Helv. Chim. Acta* **1972**, 55, 2071-2094.

⁴⁵ Brufani, M.; Cerrini, S.; Fedeli, W.; Mazza, F.; Muntwyler, R. *Helv. Chim. Acta* **1972**, 55, 2094-2102.

⁴⁶ Schindler, P. W.; Zahner, H. *Arch. Mikrobiol.* **1972**, 82, 66-75.

⁴⁷ Schindler, P. W.; Scrutton, M. C. *Eur. J. Biochem.* **1975**, 55, 543-553.

⁴⁸ Schindler, P. W. *Eur. J. Biochem.* **1975**, 51, 579-585.

⁴⁹ Hänsel, R.; Pelter, A. *Phytochemistry* **1971**, 10, 1627-1634.

⁵⁰ Hänsel, R.; Schulz, J.; Pelter, A.; Ayoub, M. T. *Z. Naturforsch., b* **1979**, 34B, 1576-1579.

⁵¹ Pelter, A.; Ai-Bayati, R.; Hänsel, R.; Dinter, H.; Burke, B. *Tetrahedron Lett.* **1981**, 22, 1545-1548.

I.5. Acides 3-aryltétroniques

Cette classe de buténolides est représentée par les acides pulviniques et vulpiniques ainsi que par les pulvinones qui sont des acides 5-ylidènetétroniques (Figure 25). Ces composés sont des pigments, connus pour être responsable de la couleur jaune ou orangée de certains champignons ou lichens.

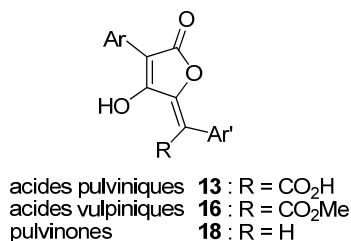


Figure 25

L'acide pinastrique a été décrit récemment pour ses activités antivirales, antimicrobiennes et antitumorales (Figure 26).⁵² L'acide variégatique est connu pour son activité antioxydante.⁵³ L'acide vulpinique possède une activité antimicrobienne contre les bactéries Gram-positives⁵⁴ et une activité anti-inflammatoire chez le rat,⁵⁵ mais entraîne des problèmes d'hyperventilation.^{55,56} Les lichens contenant de l'acide vulpinique étaient utilisés dans le nord de l'Europe pour empoisonner les loups.^{55,56}

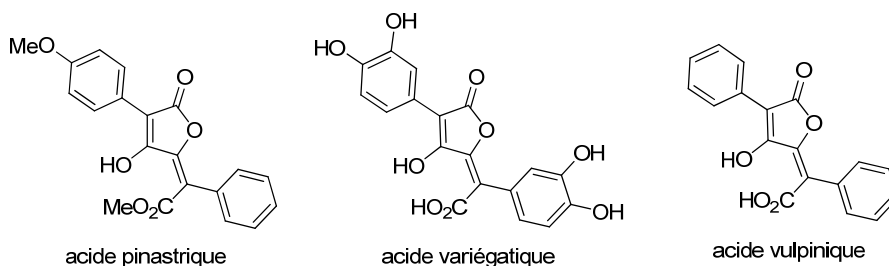


Figure 26

Dans le chapitre 3, nous reviendrons plus en détails sur les acides pulviniques et en particulier sur leur synthèse.

⁵² Dias, D.; White, J. M.; Urban, S. *Nat. Prod. Res.* **2007**, *21*, 366-376.

⁵³ Kasuga, A.; Aoyagi, Y.; Sugahara, T. *J. Food Sci.* **1995**, *60*, 1113-1142.

⁵⁴ Benedict, R. G.; Brady, L. R. *J. Pharm. Sci.* **1972**, 1820-1822.

⁵⁵ Foden, F. R.; McCormick, J.; O'Mant, D. M. *J. Med. Chem.* **1975**, *18*, 199-203.

⁵⁶ Söderberg, U. *Acta Physiol. Scand.* **1952**, *27*, 97-98.

II. Voies de synthèse des acides tétroniques décrites dans la littérature

Le motif acide tétronique étant présent dans la structure de nombreux composés bioactifs, de nombreuses voies de synthèse décrivent son accès.^{22,57} La condensation de Dieckmann et la lactonisation de β -cétoesters γ -oxygénés ou γ -halogénés sont les deux méthodes les plus couramment utilisées. Dans ce paragraphe, ces deux méthodes ainsi que quelques approches moins classiques seront développées.

II.1. Condensation de Dieckmann

La synthèse d'acides tétroniques par condensation de Dieckmann a été décrite pour la première fois par Lacey en 1954.^{22,58} L'ouverture du dicétène par l' α -hydroxyisobutyrate de méthyle en présence de triéthylamine conduit à l'acétoacétate correspondant **19** (Schéma 8). Celui-ci est ensuite cyclisé en acide tétronique **20** en présence d'éthylate de sodium avec un très bon rendement.

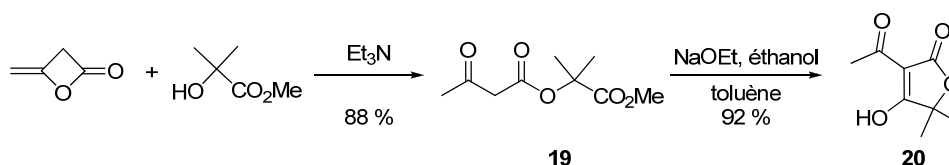


Schéma 8

Cependant, Lacey précise que lorsque l'hydroxyester de départ est un alcool secondaire les rendements en acide tétronique sont moins bons (de l'ordre de 50 %). Ces rendements ont été améliorés ultérieurement par Ley qui a utilisé du fluorure de tétrabutylammonium en tant que base pour effectuer la condensation de Dieckmann.⁵⁹ Les auteurs ont rapporté, entre autres, la synthèse de l'acide carlosique (Schéma 9). L'alkylation régiosélective du β -cétothioester **21** conduit à **22**, qui est transestérifié par le malate de diméthyle. L'intermédiaire **23** obtenu est ensuite cyclisé par condensation de Dieckmann et donne l'acide tétronique **24** avec un rendement de 74 %. Aucune épimérisation du centre stéréogénique n'est observée. Après hydrolyse de l'ester **24** en milieu acide, l'acide carlosique est obtenu.

⁵⁷ Tejedor, D.; Garcia-Tellado, F. *Org. Prep. Proced. Int.* **2004**, 36, 33-59.

⁵⁸ Lacey, R. N. *J. Chem. Soc.* **1954**, 832-839.

⁵⁹ Booth, P. M.; Fox, C. M. J.; Ley, S. V. *J. Chem. Soc., Perkin Trans., I* **1987**, 121-129.

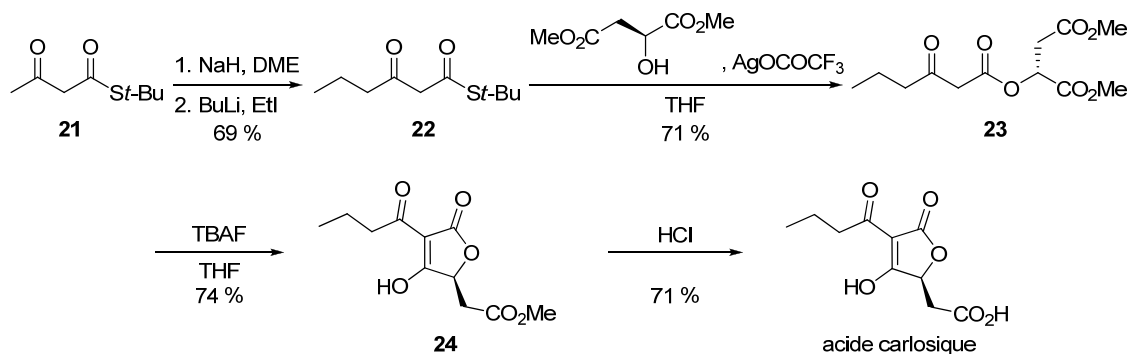


Schéma 9

Dans la voie de synthèse de l'abyssomicine C décrite par Nicolaou,⁶⁰ la butyrolactone **25** est ouverte avec formation concomitante d'une oléfine, par traitement avec l'anion radical dérivé du 4,4'-di-*tert*-butylbiphényle et de lithium métallique (Schéma 10). Le carboxylate formé est piégé par de l'iodure de méthyle et fournit l'hydroxyester **26** avec un rendement de 97 %. L'époxydation du diène **26** en présence d'hydroperoxyde de *tert*-butyle et d'oxyde de triéthoxyvanadium se déroule avec une très bonne régio- et stéréosélectivité. Après acétylation dans des conditions standard conduisant au composé **27**, l'utilisation du LiHMDS a permis de former dans un premier temps le tétronate **28** puis l'énolate formé ouvre régiosélectivement l'époxyde. L'alcool secondaire ainsi obtenu a ensuite été silylé pour conduire à **29** avec un rendement de 97 % sur les deux étapes.

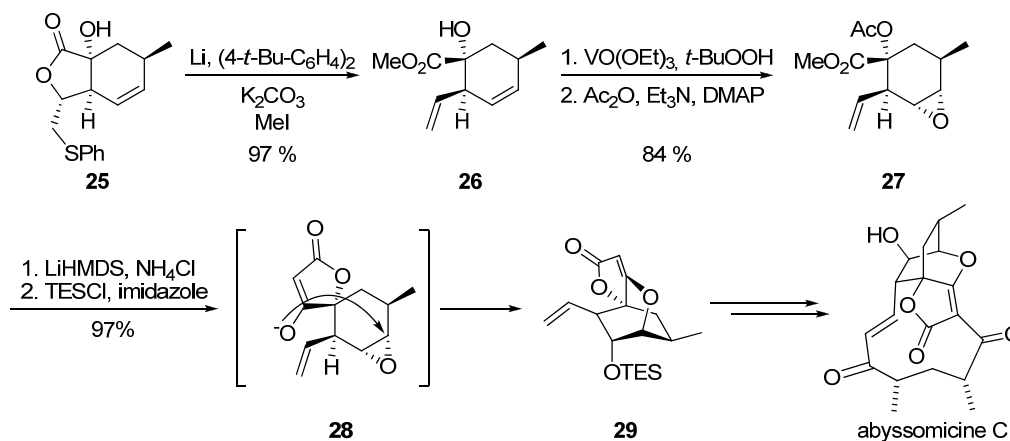


Schéma 10

⁶⁰ Nicolaou, K. C.; Harrison, S. T. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **2006**, 45, 3256-3260.

L'équipe de Campbell a décrit l'accès aux pulvinones *via* un dérivé de l'acide tétronique (Schéma 11).⁶¹ Le motif acide tétronique a été préparé en deux étapes à partir de l'acide phénylacétique **30**. Le traitement de cet acide avec le bromoacétate d'éthyle en présence d'éthylate de sodium a conduit à l'ester **31**. Celui-ci a ensuite été engagé dans la condensation de Dieckmann en présence de *tert*-butylate de potassium et a conduit à l'acide tétronique **17a** avec un rendement 69 % sur les deux étapes.

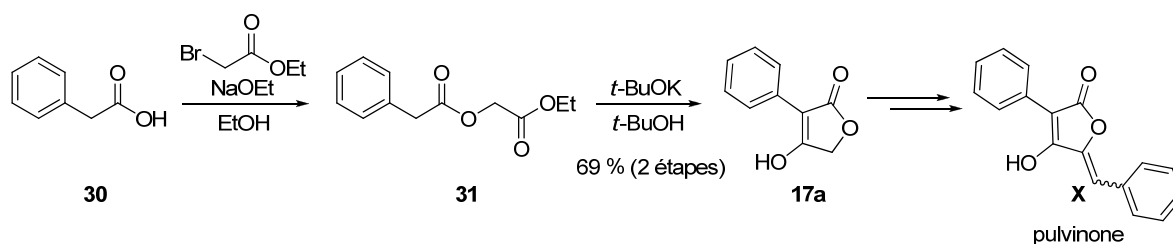


Schéma 11

Le motif acide tétronique du spirodiclofen (Envidor[®]), molécule connue pour ses propriétés insecticides, a été synthétisé à partir du chlorure d'acide **32** et de l'hydroxyester **33**, préparé en trois étapes à partir de la cyclohexanone (Schéma 12).⁶² Le diester **34** obtenu a ensuite été cyclisé en présence de *tert*-butylate de potassium et a permis d'obtenir l'acide spirotétronique **35**. Après acylation, le spirodiclofen a été obtenu.

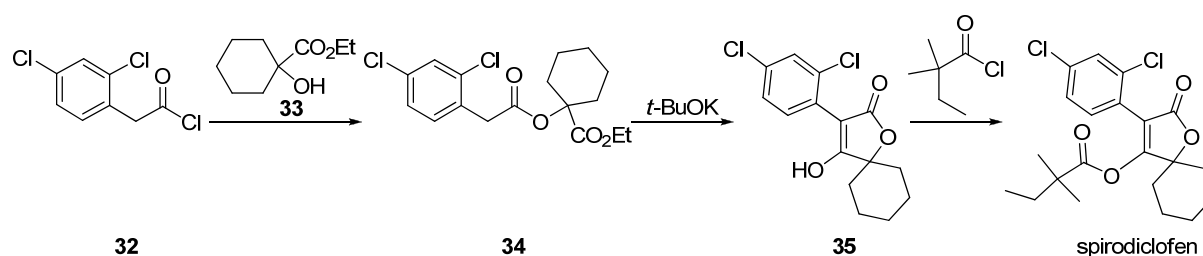


Schéma 12

⁶¹ Campbell, A. C.; Maidment, M. S.; Pick, J. H.; Stevenson, D. F. M. *J. Chem. Soc., Perkin Trans., 1* **1985**, 1567-1576.

⁶² Bretschneider, T.; Benet-Buchholz, J.; Fischer, R.; Nauen, R. *Chimia* **2003**, 57, 697-701.

II.2. Lactonisation de β -cétoesters γ -oxygénés

La synthèse d'acides tétroniques par lactonisation de β -cétoesters γ -oxygénés est également une méthode couramment employée. La préparation du cétoester de départ se fait souvent par réaction de Blaise ou par condensation de Claisen.

Effenberger²⁴ a, par exemple, décrit l'accès aux acides tétroniques à partir de cyanhydrines optiquement pures (Schéma 13). Les cyanhydrines silylées **36**, ont été engagées dans la réaction de Blaise en présence de l'organozincique **37**. Un traitement en milieu acide a permis de former les β -cétoesters **38**, qui cyclisent pour donner les acides tétroniques **40**.

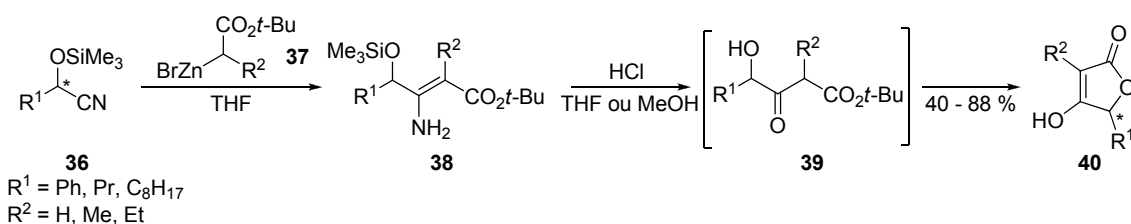


Schéma 13

Les β -cétoesters γ -oxygénés peuvent également être préparés à partir d'un anhydride hydroxysuccinique *O*-protégé et d'un malonate. Cette approche, développée par Igglessi-Markopoulou, a été appliquée à la synthèse de l'acide carlosique (Schéma 14).⁶³ L'ouverture régiosélective de l'anhydride **41** dérivé de l'acide malique par le malonate **42** conduit au β -cétoester γ -acétylé **43**. La désacétylation et la lactonisation, en milieu basique, ont ensuite conduit à l'acide carlosique avec un rendement de 70 %.

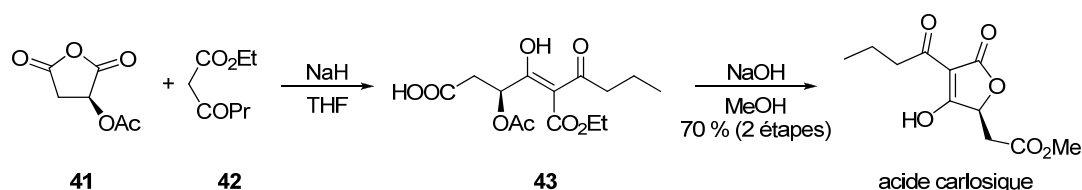


Schéma 14

⁶³ Mitsos, C. A.; Zografos, A. L.; Igglessi-Markopoulou, O. *J. Org. Chem.* **2000**, 65, 5852-5853.

Récemment, Pu⁶⁴ a développé une synthèse d'acides tétroniques basée sur l'hydratation régiosélective de γ -hydroxy- α,β -alcynoates de méthyle **45** (Schéma 15). Ceux-ci ont été préparés sous forme énantiomériquement pure à partir du propiolate de méthyle **44** et d'aldéhydes. Une addition régiosélective d'eau sur les alcynes **45** en présence du dimère de Zeise a conduit aux acides tétroniques optiquement purs **47** avec des rendements variant de 41 à 78%.

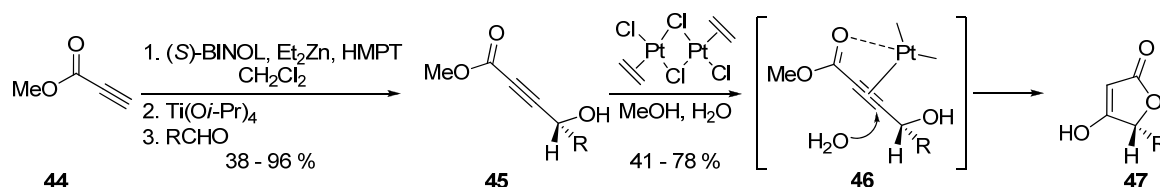


Schéma 15

Ramage⁶⁵ a mis au point une voie de synthèse d'acides tétroniques très directe à partir d'une dioxolanone (Schéma 16). L'anion formé par traitement de l'ester **49** avec le diisopropylamidure de lithium, réagit avec la dioxolanone **48** et conduit à l'acide tétronique correspondant **51** en une étape, avec des rendements variant de 30 à 63 %.

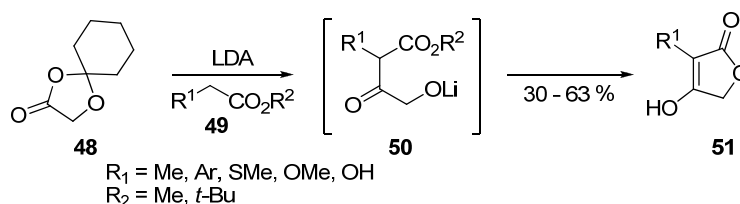


Schéma 16

Récemment, une synthèse « one-pot » a été décrite par Garcia-Tellado.⁶⁶ Elle repose sur une réaction domino suivie d'une étape de transacétalisation et de lactonisation (Schéma 17). Le propiolate de méthyle **44** réagit en présence de triéthylamine avec les aldéhydes pour conduire aux dioxolanes **52** correspondants. Ceux-ci sont ensuite hydrolysés et transformés en acide tétroniques **53**.

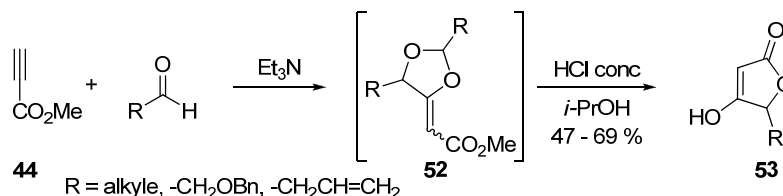


Schéma 17

⁶⁴ Rajaram, A. R.; Pu, L. *Org. Lett.* **2006**, 8, 2019-2021.

⁶⁵ Ramage, R.; Griffiths, G. J.; Shutt, F. E.; Sweeney, J. N. A. *J. Chem. Soc., Perkin Trans., I* **1984**, 1539-1545.

⁶⁶ Aragon, D. T.; Lopez, G. V.; Garcia-Tellado, F.; Marrero-Tellado, J. J.; de Armas, P.; Terrero, D. *J. Org. Chem.* **2003**, 68, 3363-3365.

II.3. Autres méthodologies de synthèse

Une synthèse d'acides tétroniques, décrite par Schobert⁶⁷ en 1995, repose sur une réaction de Wittig. En effet, les acides tétroniques peuvent être formés à partir d'un α -hydroxyester **56** et du cétène triphénylphosphoranylidène **57** (Schéma 18).

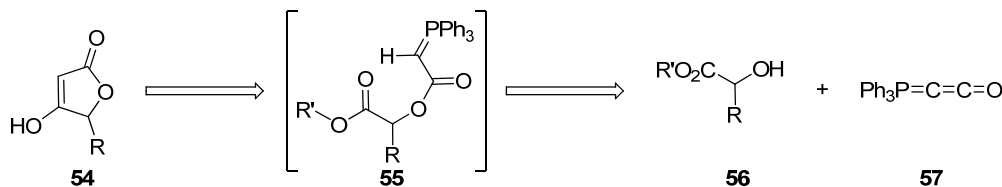


Schéma 18

La méthodologie développée a été appliquée à la synthèse de plusieurs produits naturels, dont le RK-682 et les agglomérines A-C, à partir d'un même précurseur, l'acide tétronique **60** (Schéma 19).³²

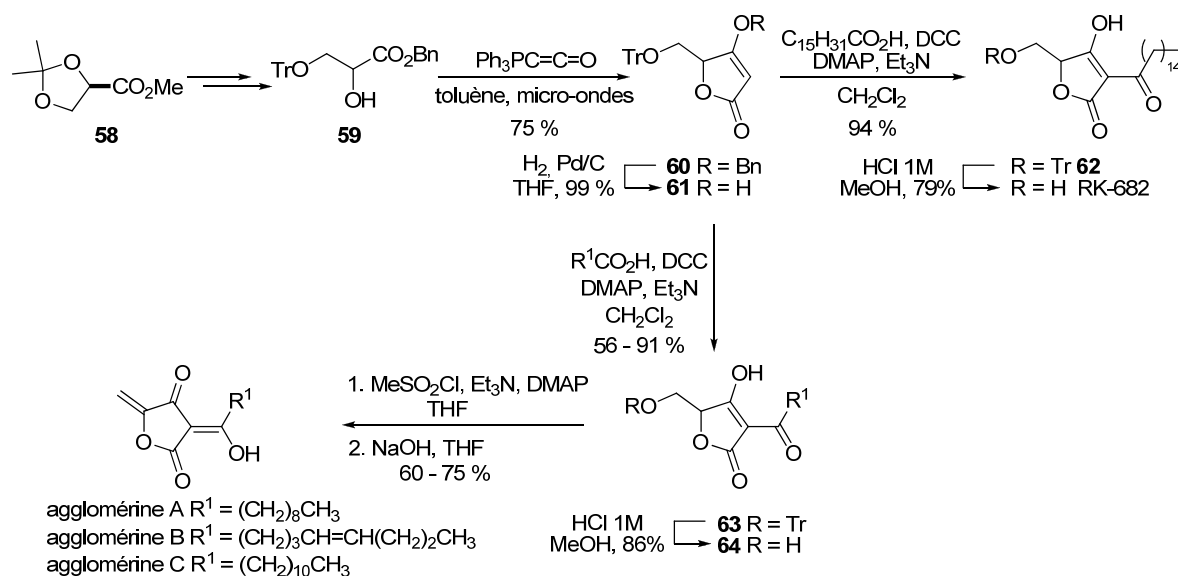


Schéma 19

L'hydroxyester **59**, préparé en trois étapes à partir de l'isopropylidène-glycérate de méthyle **58** commercial, a été engagé dans une réaction de Wittig en présence de cétène triphénylphosphoranylidène pour conduire à l'acide tétronique **60** avec un rendement de 75 %. Après débenzylation, le composé **61** a été acylé en position C₃ par traitement avec l'acide palmitique, en présence de DMAP, de DCC et de triéthylamine. L'acide 3-palmitoyltétronique **62** a ainsi été obtenu avec un rendement de 94 %. Une déprotection finale a conduit au RK-682.

⁶⁷ Schobert, R.; Müller, S.; Bestmann, H.-J. *Synlett* **1995**, 425-426.

Cette voie a également permis la synthèse des agglomérines. L'acide tétronique **61** a été acylé avec différents acides dans les mêmes conditions que celles décrites précédemment. Après déprotection de l'alcool, méthylation et élimination, les agglomérines A, B, et C ont été obtenues avec des rendements variant de 60 à 75 %.

Les acides tétroniques peuvent également être obtenus par oxydation de γ -lactones. Ohta⁶⁸ a décrit la synthèse de plusieurs acides 3-alkanoyl-5-hydroxyméthyltétroniques. La séquence synthétique débute par une réaction de phénylsélenylation de la butyrolactone **65**, préparée en cinq étapes à partir du malonate de dibenzyle (Schéma 20). En présence d'un excès d'eau oxygénée, une élimination oxydante conduit à l'acide tétronique **66**. Après désacétylation, un analogue du RK-682 **67** est obtenu avec un rendement moyen de 50 %.

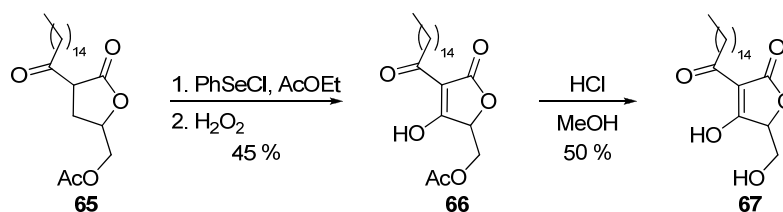


Schéma 20

Des travaux menés par De Kimpe⁶⁹ ont montré qu'il est possible d'accéder à des acides tétroniques par expansion oxydante de 4-hydroxycyclobuténones. Ces dernières ont été obtenues par réduction d'esters 4-arylsemisquariques **68** en présence de zinc dans l'acide acétique (Schéma 21). L'expansion oxydante des 4-hydroxy-2-cyclobutèn-1-ones **69**, en présence de *N*-chlorosuccinimide a ensuite conduit aux acides 5-chlorotétroniques **70**, avec de bons rendements.

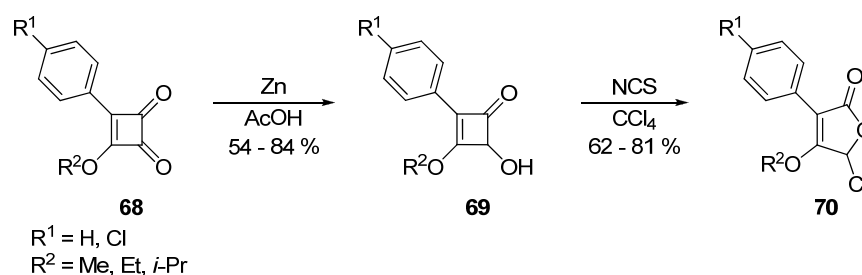


Schéma 21

⁶⁸ Mittra, A.; Yamashita, M.; Kawasaki, I.; Murai, H.; Yoshioka, T.; Ohta, S. *Synlett* **1997**, 909-910.

⁶⁹ Verniest, G.; De Kimpe, N. *Synlett* **2005**, 947-950.

III. Nouvelle approche utilisant une réaction tandem

Au laboratoire, nous nous sommes principalement intéressés aux acides 3-aryltétroniques. Ces composés possèdent des propriétés antioxydantes, anti-inflammatoires⁷⁰ et font l'objet de nombreux brevets pour leurs activités pesticides,⁷¹ herbicides,^{72,73,74,75} insecticides ou encore acaricides.⁷⁶ Le spiroadiclofen (Envidor®) et le spiromesifen (Oberon®) en sont deux exemples qui sont commercialisés par Bayer CropScience pour leurs excellentes activités contre les aleurodes (mouches blanches) et les acariens (Figure 27).⁶²

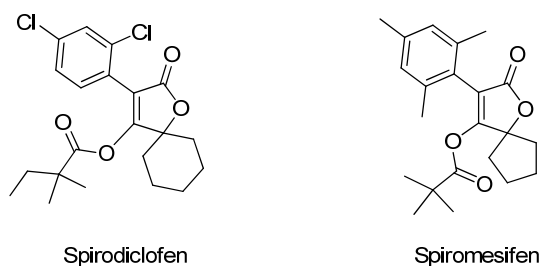


Figure 27

Les 3-arylfuranones présentent un intérêt du fait de leurs activités biologiques mais également parce qu'elles peuvent être des précurseurs potentiels de dérivés pulvinqiques.

Comme nous l'avons vu précédemment dans les synthèses décrites dans la littérature, ces composés sont synthétisés à partir d'un intermédiaire diester **72** préalablement préparé à partir d'un acide ou d'un chlorure d'acide (Schéma 22).⁶¹

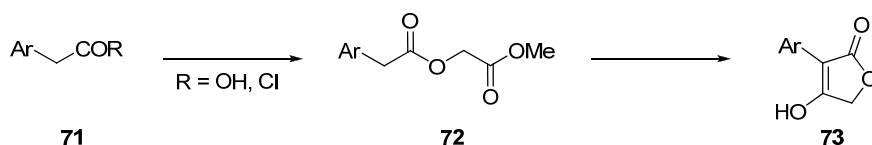


Schéma 22

⁷⁰ Weber, V.; Rubat, C.; Duroux, E.; Lartigue, C.; Madesclaire, M.; Coudert, P. *Bioorg. Med. Chem.* **2005**, *13*, 4552-4564.

⁷¹ Fischer, R.; Krueger, B. W.; Santel, H.-J.; Dollinger, M.; Wachendorff-Neumann, U.; Erdelen, C.; Erdelen, C. D. In DE 4337853, 1995.

⁷² Lieb, F.; Hagemann, H.; Widdig, A.; Ruther, M.; Fischer, R.; Bretschneider, T.; Erdelen, C.; Wachendorff-Neumann, U.; Dahmen, P.; Dollinger, M.; Santel, H.-J.; Graff, A.; Andersch, W.; Mencke, N.; Turberg, A. In WO 9635664, 1996.

⁷³ Akiyoshi, Y.; Tsutsumiuchi, K.; Narita, I.; Okada, T.; Nakamura, K.; Nakamura, A. In JP 2000053670, 2000.

⁷⁴ Maetzke, T.; Stoller, A.; Wendeborn, S.; Szczepanski, H. In WO 2001017972, 2001.

⁷⁵ Fischer, R.; Bretschneider, T.; Lehr, S.; Feucht, D.; Franken, E.-M.; Malsam, O.; Angermann, A.; Bojack, G.; Arnold, C.; Hills, M. J.; Kehne, H.; Rosinger, C. H. In WO 2007096058, 2007.

⁷⁶ Fischer, R.; Bretschneider, T.; Erdelen, C.; Wachendorff-Neumann, U.; Dollinger, M.; Turberg, A. In DE 19742492, 1999.

Au laboratoire, nous avons envisagé de préparer des acides 3-aryltétroniques en une étape à partir d'esters **73** et d'hydroxyesters **74** (Schéma 23). Le processus implique deux étapes consécutives : une réaction de transestérification et une condensation de Dieckmann.

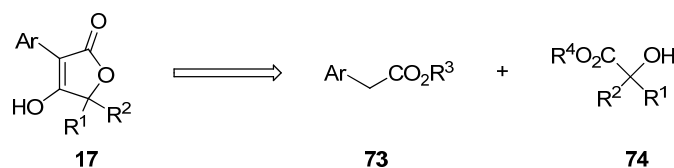


Schéma 23

Il est à noter que les esters d'acides arylacétiques **73** peuvent être obtenus de manière efficace par couplage palladié à partir d'halogénures d'aryle ou de triflate d'aryle.⁷⁷

III.1. Mise au point de la réaction⁷⁸

Afin de vérifier la faisabilité de la réaction, un test a été réalisé avec le 4-méthoxyphénylacétate de méthyle **73a** et le glycolate de méthyle **74a** en présence de 2,2 équivalents de *tert*-butylate de potassium dans le THF à température ambiante (Schéma 24). L'acide tétronique **17b** ayant été obtenu avec un rendement de 67 %, nous avons décidé d'optimiser les conditions de la réaction en faisant varier plusieurs paramètres (Tableau 2).

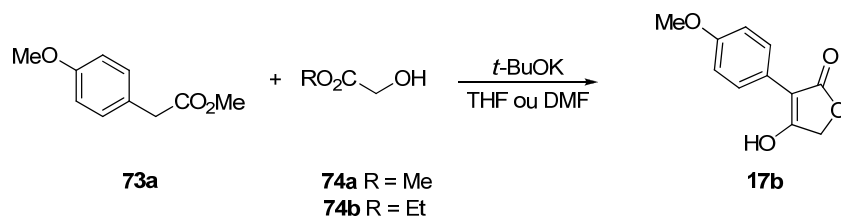


Schéma 24

A reflux du THF, la cinétique de la réaction est plus rapide ; l'acide tétronique attendu a été obtenu avec un rendement de 79 % après 2 heures et de 85 % après une nuit (entrées 2 et 3). Il est également possible de réaliser la réaction dans le DMF. Après deux heures à température ambiante, l'acide tétronique **17b** a été obtenu avec un très bon rendement de 90 % (entrée 4). Toutefois, après une nuit, le rendement n'a pas été amélioré (entrée 5). L'utilisation du glycolate d'éthyle à la place du glycolate de méthyle conduit également à la formation de l'acide tétronique (entrée 6).

⁷⁷ Lloyd-Jones, G., *C. Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, 41, 953-956.

⁷⁸ Mallinger, A.; Le Gall, T.; Mioskowski, C. *Synlett* **2008**, 386-388.

Il est intéressant de noter que la réaction n'est pas complète lorsque 1,1 équivalent de *t*-BuOK sont utilisés. En effet, après une nuit à température ambiante dans le DMF, le rendement en **17b** n'est que de 34 % (entrée 7).

entrée	R	<i>t</i> -BuOK (éq.)	solvant	température	temps (h)	rdt (%)
1	Me	2,2	THF	t.a.	16	67
2	Me	2,2	THF	reflux	2	79
3	Me	2,2	THF	reflux	16	85
4	Me	2,2	DMF	t.a.	2	90
5	Me	2,2	DMF	t.a.	16	90
6	Et	2,2	DMF	t.a.	3	66
7	Me	1,1	DMF	t.a.	16	34

Tableau 2

Cette étude nous a permis de montrer que, pour obtenir des rendements optimaux, il est nécessaire d'utiliser 2,2 équivalents de base et que la réaction peut être réalisée soit au reflux du THF pendant une nuit ou en deux heures dans le DMF à température ambiante.

Le mécanisme de cette réaction est décrit dans le Schéma 25. Dans un premier temps, la transestérification de l'ester **73a** par l'alcoolate généré par déprotonation du glycolate de méthyle conduit au diester **75**. Celui-ci est ensuite converti en acide tétronique **17b** par condensation de Dieckmann.

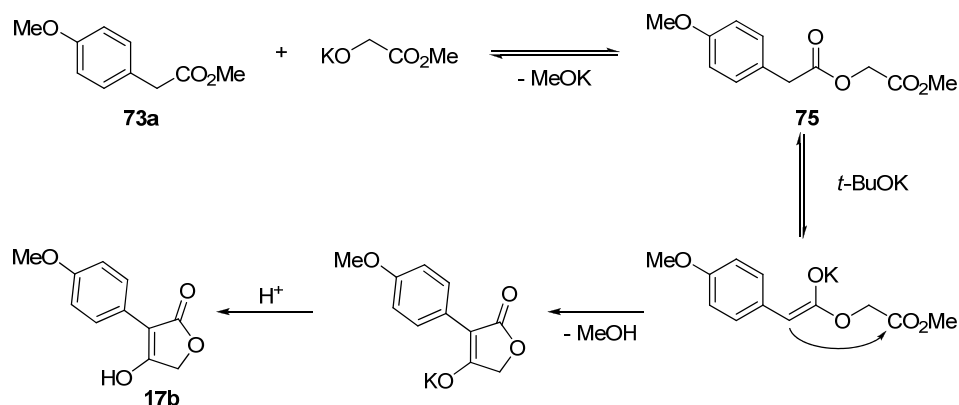


Schéma 25

III.2. Réaction avec différents esters

D'autres acides tétroniques ont ensuite été synthétisés en modifiant les esters de départ **73** qui sont commerciaux, ou qui ont été préparés à partir des acides correspondants (Schéma 26).⁷⁹ Les réactions ont été réalisées soit au reflux du THF (condition A) soit dans le DMF à température ambiante (condition B). Certaines réactions étant incomplètes après quelques heures, dans un souci d'homogénéité, elles ont toutes été traitées après 16 h.

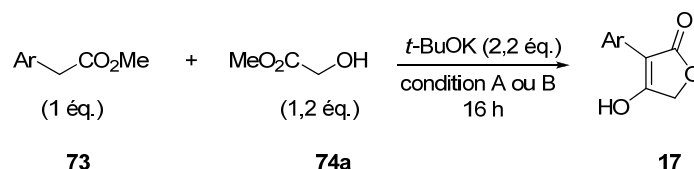


Schéma 26

Les acides tétroniques préparés à partir des acétates de méthyle substitués par un groupement phényle ou méthoxyphényle (Tableau 3, entrées 1 à 4) ont été obtenus avec des rendements très satisfaisants. La position du substituant méthoxy sur l'aromatique influe peu sur le rendement.

Lorsque l'aromatique est substitué en position 4 par un groupement hydroxyle ou par un halogène (entrées 5 à 9), les rendements varient entre 60 et 98 %. En revanche, lorsque l'aromatique est substitué en *para* par un groupement fortement électro-attracteur tel que le groupement nitro, l'acide tétronique correspondant n'est pas obtenu (entrée 10). Dans ce cas, l'ester de départ est retrouvé intact en fin de réaction. Il semble que du fait de l'acidité des protons en position benzylique, un énolate stable se forme et empêche la réaction de transestérification d'avoir lieu. Un essai a été réalisé avec un ester comportant un hétérocycle en position 3. Dans ce cas, l'acide tétronique correspondant a été obtenu avec un rendement de 70 % (entrée 11).

Les différents acides tétroniques synthétisés sont facilement identifiables en RMN ¹H ; les protons méthyléniques ont des déplacements chimiques variant entre 4,73 et 4,83 ppm dans l'acétone-d₆.

⁷⁹ Williams, D. R.; Sit, S. Y. *J. Org. Chem.* **1982**, 47, 2846-2851.

entrée	Ar	ester 73	acide tétronique 17	condition ^a	rdt (%)
1	Ph	73b	17a	A	97
2	2-(MeO)C ₆ H ₄	73c	17c	A	95
3	3-(MeO)C ₆ H ₄	73d	17d	A	80
4	3,4-(MeO) ₂ C ₆ H ₃	73e	17e	A	81
5	4-BrC ₆ H ₄	73f	17f	A	61
6	4-BrC ₆ H ₄	73f	17f	B	59
7	4-ClC ₆ H ₄	73g	17g	A	82
8	4-FC ₆ H ₄	73h	17h	A	98
9	4-(HO)C ₆ H ₄	73i	17i	A	80 ^b
10	4-(NO ₂)C ₆ H ₄	73j	17j	A	0
11	thién-2-yle	73k	17k	B	70

^a Condition A : THF reflux ; Condition B : DMF, t.a.^b réaction réalisée avec 3 éq. de *t*-BuOK

Tableau 3

Ainsi, nous avons montré que la stratégie développée permet de synthétiser de manière efficace des acides tétroniques substitués en position 3 par divers groupements aromatiques ou hétéroaromatiques. De plus, différentes conditions réactionnelles peuvent être utilisées, puisque le fait de réaliser la réaction dans les conditions A ou B influe peu sur le rendement.

Nous avons ensuite complété cette étude par la synthèse d'un composé naphthalènebis(tétronique). Comme nous l'avons évoqué précédemment, différentes méthodes peuvent être envisagées pour insérer une fonction ester à partir de triflates d'aryle ou d'halogénures d'aryle. Une des voies possibles, décrite par Musco et Santi,⁸⁰ consiste à coupler un triflate d'aryle et un acétal de cétène silylé. L'acétate de méthyle, déprotoné par le LDA et traité par du chlorure de triméthylsilyle, conduit aux composés *O*- et *C*-silylés **76** et **77** (Schéma 27).⁸¹ Une distillation de ce type de composé entraîne un réarrangement du composé *O*-silylé en composé *C*-silylé. De ce fait, le produit brut a été utilisé dans la réaction de couplage.

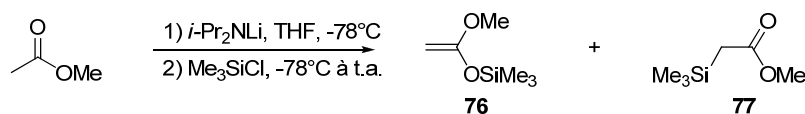


Schéma 27

Le naphthalène bis(triflate) **78**, préparé à partir du 1,7-dihydroxynaphtalène commercial,⁸² a été engagé dans une réaction de couplage avec l'acétal de cétène silylé **76** en présence d'acétate de lithium et de tétrakis(triphénylphosphine)palladium pour conduire au naphthalènebis(ester) **79**, avec un rendement de 83 % (Schéma 28). L'ester formé a ensuite été converti en naphthalènebis(tétronique) **80** par traitement avec le glycolate de méthyle en présence de *tert*-butylate de potassium, avec un rendement de 70 %. En RMN ¹H (DMSO-d₆), les deux singulets correspondant aux protons méthyléniques sont observés à $\delta = 4,80$ ppm et $\delta = 4,90$ ppm.

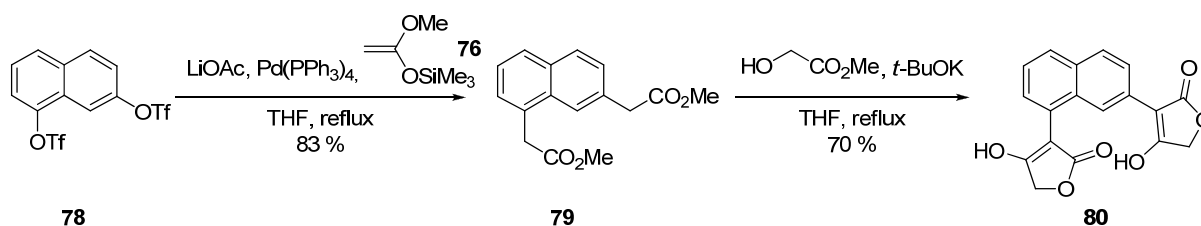


Schéma 28

D'autre part, des essais ont été réalisés avec des esters non aromatiques dans le but de synthétiser des acides tétroniques substitués en position 3 par d'autres groupements. L'utilisation d'esters d'alkyle n'a conduit qu'à la formation de traces d'acides tétroniques. Avec l'acétoacétate de méthyle, la formation du motif acide tétronique n'a pas été observée.

⁸⁰ Carfagna, C.; Musco, A.; Sallese, G.; Santi, R.; Fiorani, T. *J. Org. Chem.* **1991**, 56, 261-263.

⁸¹ Ainsworth, C.; Chen, F.; Kuo, Y.-N. *J. Organomet. Chem.* **1972**, *46*, 59-71.

⁸² Takeuchi, M.; Tuihiji, T.; Nishimura, J. *J. Org. Chem.* **1993**, 58, 7388-7392.

III.3. Réaction avec différents hydroxyesters

Après avoir synthétisé différents acides tétroniques en modifiant les esters de départ nous nous sommes intéressés à la réactivité de différents hydroxyesters (Schéma 29).

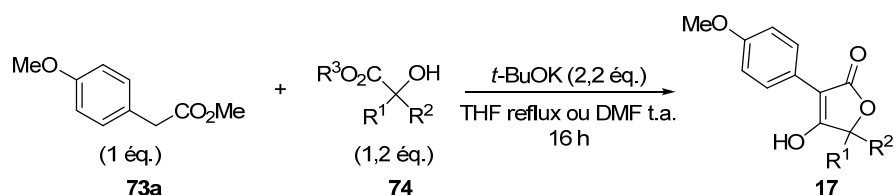


Schéma 29

Quelles que soient les conditions utilisées (A ou B), les rendements en acides tétroniques sont quasiment identiques (Tableau 4, entrées 1 et 2 et entrées 5 et 6).

L'utilisation du (-)-lactate de méthyle **74c** (entrées 1 et 2) ou de l'hexanoate d'éthyle **74d** (entrée 3) conduit à des acides tétroniques substitués en position 5 par un groupement alkyle avec des rendements satisfaisants. En revanche, la réaction avec le mandélate de méthyle **74e** (entrée 4) conduit à l'acide tétronique **17n** correspondant avec un rendement de seulement 39 %. Nous avons également montré qu'il est possible, grâce à cette méthode, de synthétiser des acides tétroniques disubstitués en position 5 avec de bons rendements en utilisant l'α-hydroxyisobutyrate de méthyle **74f** (entrées 5 et 6) et le 1-hydroxycyclohexane carboxylate de méthyle **83** (entrée 7).

Le 1-hydroxycyclohexanecarboxylate de méthyle **83** a été préparé préalablement en deux étapes à partir de la cyanhydrine **81** (Schéma 30). La fonction nitrile a été hydrolysée au reflux d'un mélange acide acétique / HCl concentré.⁸³ L'hydroxyacide **82** obtenu a ensuite été estérifié en présence d'éthérate de trifluorure de bore dans le méthanol et a conduit à l'hydroxyester **83** avec un rendement de 89 % sur les deux étapes.⁷⁹

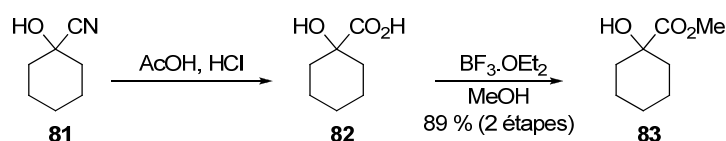


Schéma 30

⁸³ Carr, G.; Whittaker, D. *J. Chem. Soc., Perkin Trans.*, 2 **1989**, 359-366.

entrée	R ¹	R ²	R ³	hydroxyester 74 + 83	acide tétronique 17	condition ^a	rdt (%)
1	H	Me	Me	74c	17l	A	97
2	H	Me	Me	74c	17l	B	96
3	H	Bu	Et	74d	17m	B	60
4	H	Ph	Me	74e	17n	B	39
5	Me	Me	Me	74f	17o	A	72
6	Me	Me	Me	74f	17o	B	64
7	-(CH ₂) ₅ -		Me	83	17p	A	70

^a Condition A : THF reflux ; Condition B : DMF, t.a.

Tableau 4

Bien qu'un excès de base soit utilisé, il nous a semblé intéressant de contrôler la pureté énantiomérique du produit **17l** obtenu à partir d'un hydroxyester chiral, le (-)-lactate de méthyle **74c** (entrées 1 et 2). Les excès énantiomériques de ces produits ont été déterminés par HPLC sur colonne chirale.⁸⁴ De façon prévisible, une racémisation totale a été observée dans le THF à reflux (entrée 1). Lorsque la réaction est effectuée à température ambiante dans le DMF (condition B), la racémisation est partielle. Un excès énantiomérique de 30 % est observé (entrée 2).

Quelques essais supplémentaires ont été réalisés afin d'améliorer l'excès énantiomérique. Des essais menés dans le DMF à plus basse température (0°C, -15°C) n'ont pas conduit à une amélioration. Dans le THF, à température ambiante, l'acide tétronique **17l** est obtenu après une nuit avec un excès énantiomérique de 50 %. Toutefois, il s'est avéré que les résultats ne sont pas reproductibles ; de ce fait, l'étude n'a pas été poursuivie.

⁸⁴ La détermination des excès énantiomériques a été réalisée dans les conditions suivantes : colonne Chiracel AS, 4,6 x 250 mm, éluant hexane/EtOH 94:6 contenant 0,1 % de TFA, 1 mL/min, T°: 35°C, UV 266 nm.

D'autre part, nous avons voulu savoir si la méthodologie développée pourrait nous permettre de synthétiser des analogues soufrés d'acides tétroniques. Pour cela, l'hydroxyester a été remplacé par le thioglycolate de méthyle **84**. L'acide thiotétronique **85** a ainsi été obtenu avec un rendement de 53 % (Schéma 31). En RMN ^1H dans l'acétone- d_6 , le proton méthylénique est observé à $\delta = 4,10$ ppm.

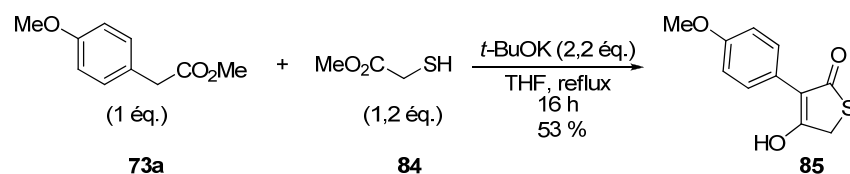


Schéma 31

Ce type de composé pourrait présenter un intérêt biologique. La (+)-thiolactomycine, par exemple, présente des activités antibiotique et antipaludique (Figure 28).⁸⁵

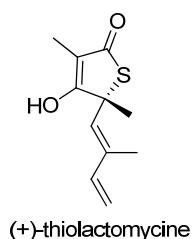


Figure 28

III.4. Synthèse d'analogues d'acides tétroniques à 6 ou 7 chaînons

Après avoir synthétisé différents dérivés de l'acide tétronique, il nous semblait intéressant d'appliquer la méthodologie à la synthèse de composés cycliques à 6 chaînons. Le tipranavir (Aptivus[®]) est un inhibiteur de protéase utilisé dans le traitement contre le VIH, qui comporte un motif de ce type (Figure 29).⁸⁶

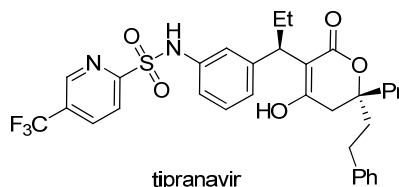


Figure 29

⁸⁵ Dormann, K.; Brückner, R. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, 46, 1160-1163.

⁸⁶ Schobert, R.; Stehle, R.; Walter, H. *Tetrahedron* **2008**, 64, 9401-9407.

Des essais, réalisés dans le THF à reflux et dans le DMF à température ambiante à partir de l'ester **73a** et du 3-hydroxy-2-méthylpropanoate de méthyle **86**, n'ont pas conduit au composé **87** attendu (Schéma 32). Le produit brut contient essentiellement de l'acrylate de méthyle **90**. L'ester **88**, formé par transestérification, subit une réaction de β -élimination, réaction très favorisée, et conduit à l'acide 4-méthoxyphénylacétique **89** et à l'acrylate de méthyle **90**.

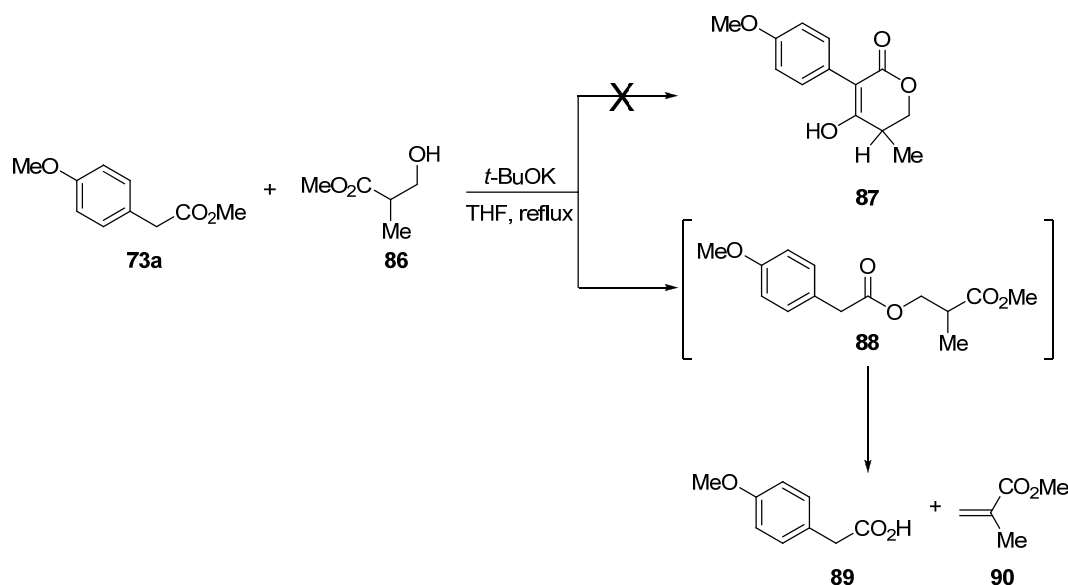


Schéma 32

L'utilisation du 3-hydroxy-2,2-diméthylpropanoate de méthyle **91**, hydroxyester disubstitué en alpha de l'ester, a permis d'éviter cette réaction parasite et le composé **92** a ainsi été obtenu, toutefois avec un rendement faible de 24 % (Schéma 33).

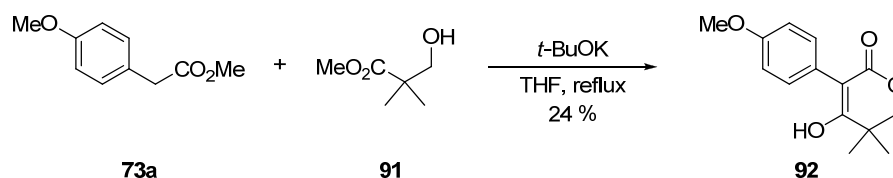


Schéma 33

Un essai de synthèse d'un composé cyclique à 7 chaînons a été effectué à partir de l'ester **73a** et de la butyrolactone **93** (Schéma 34). Cependant le composé **94** n'a pas été obtenu.

Le composé bicyclique **95**, décrit précédemment dans la littérature,⁸⁷ a été observé dans le produit brut. Ce composé provient de la réaction de l'énolate de la butyrolactone **93**, généré par action du *tert*-butylate de potassium, avec une seconde molécule de butyrolactone. Il est à noter que le produit bicyclique **95** peut être synthétisé de manière quantitative par condensation de deux molécules de butyrolactone **93** en présence de *tert*-butylate de potassium.

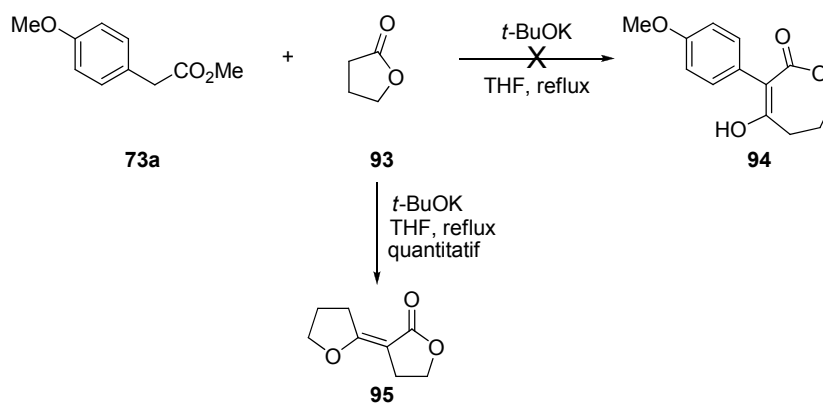


Schéma 34

IV.Synthèse d'acides tétramiques

Après avoir mis au point une nouvelle méthodologie d'accès à des dérivés de l'acide tétronique, nous avons souhaité l'appliquer à la synthèse d'hétérocycles apparentés : les acides tétramiques (Figure 30). Dans ce cas, l'oxygène intracyclique est remplacé par un atome d'azote. L'acide tétramique est moins acide que son analogue oxygéné ($pK_a = 6,4$ contre 3,76 pour l'acide tétronique).^{21,88} De manière analogue à l'acide tétronique, l'acide tétramique peut être également présent sous les deux formes tautomères **C** (4-hydroxy-3-pyrrolin-2-one) et **D** (pyrrolidine-2,4-dione).⁸⁹

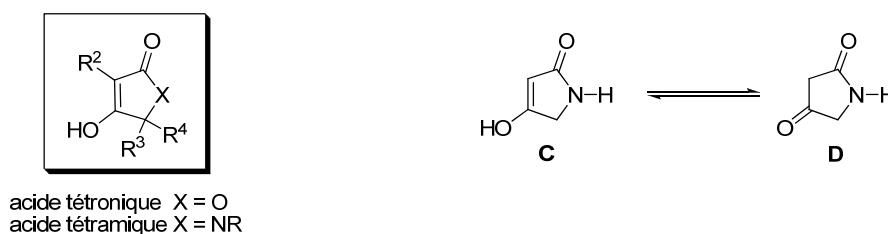


Figure 30

⁸⁷ Langer, P.; Holtz, E.; Karime, I.; Saleh, N. N. R. *J. Org. Chem.* **2001**, 66, 6057-6063.

⁸⁸ Mulholland, T. P. C.; Foster, R.; Haydock, D. B. *J. Chem. Soc., Perkin Trans., 1* **1972**, 2121-2128.

⁸⁹ Royles, B. J. L. *Chem. Rev.* **1995**, 95, 1981-2001.

Le motif acide tétramique est également présent dans la structure de nombreux composés naturels. Le spectre d'activité biologique de ces composés est remarquable par sa diversité ; en effet, ils présentent des propriétés antibiotiques, antivirales, cytotoxiques, mycotoxiques, antitumorales, antifongiques...^{23,89,90}

Au laboratoire, nous nous intéressons plus particulièrement aux acides 3-aryltétramiques. Des composés de ce type sont connus dans la littérature pour leurs propriétés herbicides,⁹¹ acaricides,⁹² insecticides,^{93,94} pesticides...^{95,96} Par exemple, le spirotétramate⁹⁷ (Movento®) est commercialisé par Bayer pour ses propriétés insecticides (Figure 31).

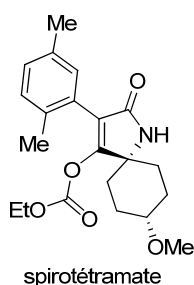


Figure 31

Une des voies d'accès à ce système cyclique repose sur une réaction de condensation de Dieckmann.⁸⁹ Pelkey,⁹⁸ par exemple, décrit la synthèse d'acides 3-aryltétramiques en trois étapes à partir de la vératrylamine **96** (Schéma 35). Une réaction de *N*-alkylation avec le bromacétate d'éthyle a conduit à l'amine secondaire **97**. En présence du chlorure d'acide **98**, l'amine **97** a été *N*-acylée. Le traitement en milieu basique de l'amide obtenu **99** conduit, par réaction de cyclocondensation, à l'acide tétramique **100** avec un rendement de 28 %. Après avoir converti l'énol en triflate correspondant, le dérivé **102** a été obtenu par couplage de

⁹⁰ Henning, H.-G.; Gelbin, A. In *Advances in Heterocyclic Chemistry*; Katritzky, A. R., Ed.; Academic Press: San Diego, 1993; Vol. 57, pp 139-185.

⁹¹ Kato, M.; Yamada, Y.; Sato, A.; Takahashi, A. In JP 2001072661, 2001.

⁹² Fischer, R.; Brueck, E.; Waetermeulen, X. A. V. In DE 102006022821, 2007.

⁹³ Ito, M.; Okui, H.; Nakagawa, H.; Mio, S.; Kinoshita, A.; Obayashi, T.; Miura, T.; Nagai, J.; Yokoi, S.; Ichinose, R.; Tanaka, K.; Kodama, S.; Iwasaki, T.; Miyake, T.; Takashio, M.; Iwabuchi, J. *Biosci. Biotechnol. Biochem.* **2002**, *66*, 2406-2414.

⁹⁴ Ito, M.; Okui, H.; Nakagawa, H.; Mio, S.; Kinoshita, A.; Obayashi, T.; Miura, T.; Nagai, J.; Yokoi, S.; Ichinose, R.; Tanaka, K.; Kodama, S.; Iwasaki, T.; Miyake, T.; Takashio, M.; Iwabuchi, J. *Bioorg. Med. Chem.* **2003**, *11*, 761-768.

⁹⁵ Fischer, R.; Krebs, A.; Marhold, A.; Santel, H. J.; Schmidt, R. R.; Luerssen, K.; Hagemann, H.; Becker, B.; Schaller, K.; Stendel, W. In EP 355599, 1990.

⁹⁶ Andersch, W.; Fischer, R.; Hungenberg, H.; Marczok, P.; Pontzen, R.; Reckmann, U.; Van Waetermeulen, X. A. M.; Kuehnhold, J.; Bell, J.; Krueger, S.; Hinz, J. In WO 2008017388, 2008.

⁹⁷ Spirotetramat - discovery, chemistry and physicochemical properties

⁹⁸ Dorward, M.; Guthrie, N. J.; Pelkey, E. T. *Synthesis* **2007**, 2317-2322.

Suzuki. Le lactame **103** a ensuite été obtenu avec de bons rendements par déprotection du groupement diméthoxybenzyle en présence de TFA dans le vétratrole.

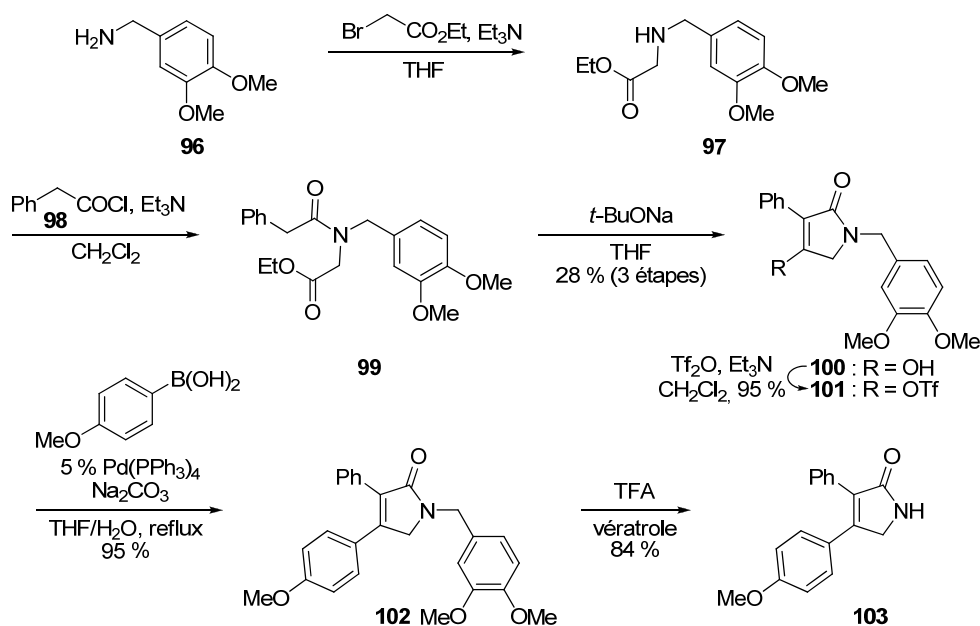


Schéma 35

Nous avons donc souhaité appliquer la méthodologie développée précédemment à la synthèse d'acides 3-aryltétramiques **104** en remplaçant l'hydroxyester par un amino ester **105** (Schéma 36). Ceci implique donc *in situ* la formation d'une liaison amide puis une condensation de Dieckmann.

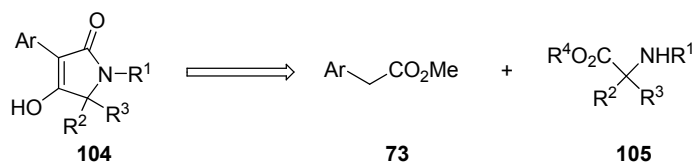


Schéma 36

De nombreux acides aminés étant disponibles, il est tout à fait envisageable de synthétiser des acides tétramiques diversement substitués. Dans ce paragraphe, nous présenterons uniquement des résultats préliminaires concernant la préparation de dérivés de l'acide tétramique.

Une partie des travaux présentés dans cette partie a été réalisée par Nicolas Chopin, étudiant en Master 1^{ère} année.

IV.1. Synthèse d'acides tétramiques non substitués sur l'atome d'azote

Dans un premier temps, nous avons testé la faisabilité de la réaction avec le 4-méthoxyphénylacétate de méthyle **73a** et l'aminoester le plus simple, l'ester méthylique de la glycine **105a**, qui est commercialisé sous forme de chlorhydrate (Schéma 37). Ce chlorhydrate a été employé directement dans les réactions ; ceci impliquait donc d'utiliser un équivalent de base supplémentaire afin de neutraliser l'acide.

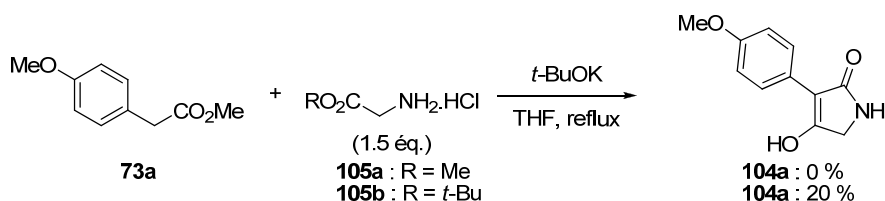


Schéma 37

Plusieurs essais, réalisés dans le THF à reflux avec des quantités variables de base, n'ont pas conduit à l'acide tétramique **104a** attendu. Seule la formation de produits secondaires a été observée. En revanche, à partir de l'ester *tert*-butylique de la glycine **105b**, l'acide tétramique attendu **104a** a pu être isolé, lorsque 2,5 équivalents de base ont été employés, mais avec un rendement faible de 20 %. Ce rendement est principalement dû à une faible conversion de l'ester de départ en acide tétramique. Cette conversion n'est en effet que de 38 %, d'après le spectre de RMN ^1H . Celle-ci n'a pas pu être améliorée en augmentant le nombre d'équivalents de base et le temps de réaction.

La différence de réactivité entre les deux aminoesters et le faible rendement pourraient être dus à une polymérisation de l'aminoester dans les conditions de la réaction.

De ce fait, il a été envisagé d'utiliser des aminoesters comportant une fonction amine secondaire.

IV.2. Synthèse d'acides tétramiques *N*-méthylés

D'autres essais ont été réalisés avec le sarcosinate de méthyle **105c**, commercialisé également sous forme de chlorhydrate et le 4-méthoxyphénylacétate de méthyle **73a**, en présence de *tert*-butylate de potassium dans le THF à reflux (Schéma 38).

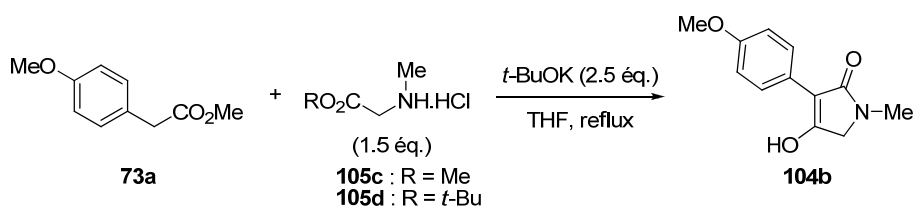


Schéma 38

Après 4 heures au reflux, l'acide tétramique **104b** a été obtenu avec un rendement de 38 % (Tableau 5, entrée 1). Le rendement est amélioré lorsque le mélange réactionnel est maintenu au reflux pendant une nuit (entrée 2). En outre, un meilleur rendement est obtenu lorsque l'acide tétramique est purifié par précipitation (entrée 3). En effet, l'acide tétramique étant peu soluble dans la majorité des solvants, des pertes non négligables sont observées lorsque la purification est effectuée par chromatographie sur silice. L'utilisation du sarcosinate de *tert*-butyle **105d** conduit également à l'acide tétramique attendu **104b** avec un rendement satisfaisant de 73 % (entrée 4). Cependant les produits bruts contiennent encore de l'ester de départ. L'utilisation de 3,5 équivalents de base au lieu de 2,5 équivalents n'a pas permis d'augmenter la conversion et a conduit à la formation de nombreux produits secondaires.

entrée	R	aminoester 105	durée	rdt (%)
1	Me	105c	4 h	38 ^a
2	Me	105c	1 nuit	62 ^a
3	Me	105c	1 nuit	76 ^b
4	<i>t</i> -Bu	105d	1 nuit	73 ^a

^a purifié par chromatographie, ^b purifié par précipitation

Tableau 5

Après avoir optimisé la réaction, nous avons modifié l'ester de départ **73** dans le but de préparer des acides tétramiques *N*-méthylés substitués en position 3 par différents groupements aromatiques (Schéma 39). Les acides tétramiques **104** ont été synthétisés dans le THF à reflux à partir du sarcosinate de méthyle **105c**, moins onéreux que le sarcosinate de *tert*-butyle **105d**.

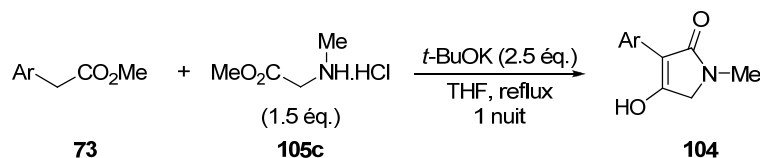


Schéma 39

entrée	Ar	ester 73	acide tétramique 104	rdt (%)
1	3-(MeO)C ₆ H ₄	73d	104c	50 ^b
2	3,4-(MeO) ₂ C ₆ H ₃	73e	104d	26 ^b
3	4-BrC ₆ H ₄	73f	104e	32 ^a
4	4-ClC ₆ H ₄	73g	104f	48 ^a
5	4-FC ₆ H ₄	73h	104g	21 ^a
6	thiën-2-yle	73k	104h	28 ^a

^a purifié par chromatographie, ^b purifié par précipitation

Tableau 6

Les produits formés sont notamment caractérisés en RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) par le déplacement chimique du méthylène ($\delta = 2,85$ à $2,87$ ppm) et celui du groupement méthyle ($\delta = 3,70$ à $3,92$ ppm).

On note cependant que, quel que soit l'ester de départ, les rendements obtenus sont moyens voire faibles, et nettement inférieurs à ceux attendus (Tableau 6). Ces difficultés pourraient être dues à l'utilisation d'un chlorhydrate d'amine et à la nécessité de réaliser une opération de séchage préalable.

Il nous a donc semblé plus judicieux d'utiliser comme produit de départ un aminoester sous forme amine libre. Quelques essais ont été réalisés avec le benzylaminoacétate de méthyle commercial.

IV.3. Synthèse d'acides tétramiques *N*-benzylés

Dans un premier temps, la réaction a été menée avec le benzylaminoacétate de méthyle commercial **105e** et le 4-méthoxyphényle acétate de méthyle **73a**, en faisant varier le nombre d'équivalents de base. Les RMN ¹H des produits bruts indiquent que 1,2 équivalent de *tert*-butylate de potassium suffit pour réaliser la réaction. Dans ce cas, le rendement en acide tétramique *N*-benzylé **104i** est de 67 % (Tableau 7, entrée 1). Un excès de base entraîne la formation de produits secondaires.

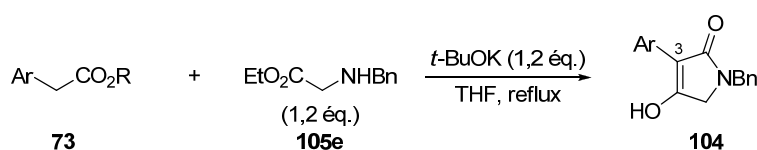


Schéma 40

Différents acides tétramiques substitués en position 3 par différents groupements aromatiques ont ensuite été préparés de manière analogue.

Comme nous l'avons observé lors de la synthèse d'acides tétroniques, la position du substituant méthoxy sur le noyau aromatique de l'ester de départ influe peu sur le rendement (entrées 3 et 4). Lorsque le groupement en *para* est un halogène, les acides tétramiques sont également obtenus avec des rendements variant entre 54 et 64 % (entrées 5 à 7). Par contre, lorsque le noyau phényle est substitué en *para* par un groupement nitro, l'acide tétramique **104p** n'est pas obtenu (entrée 8). Ce résultat est analogue à celui observé lors de la formation de l'acide tétronique correspondant.

entrée	Ar	R	ester 73	acide tétramique 104	rdt (%)
1	4-(MeO)C ₆ H ₄	Me	73a	104i	67
2	C ₆ H ₅	Et	73l	104j	54
3	3-(MeO)C ₆ H ₄	Me	73d	104k	62
4	3,4-(MeO) ₂ C ₆ H ₃	Me	73e	104l	52
5	4-BrC ₆ H ₄	Me	73f	104m	64
6	4-ClC ₆ H ₄	Me	73g	104n	62
7	4-FC ₆ H ₄	Me	73h	104o	54
8	4-(NO ₂)C ₆ H ₄	Me	73j	104p	0

Tableau 7

Les rendements indiqués dans le Tableau 7 ne sont pas optimisés car les produits ont été purifiés par précipitation dans l'éther diéthylique. Contrairement aux acides tétramiques *N*-méthylés, les acides tétramiques *N*-benzylés sont partiellement solubles dans l'éther diéthylique. Une purification sur silice pourrait permettre d'obtenir des rendements supérieurs.

Après avoir synthétisé différents acides tétramiques *N*-benzylés, nous avons fait des tests de déprotection de la fonction amide. La déprotection d'amides *N*-benzylés nécessite des conditions dures telles que l'utilisation du sodium ou du lithium dans l'ammoniaque, d'acide formique, d'HBr aqueux, mais peut aussi être réalisée par voie radicalaire.^{99,100}

Parsons⁹⁹ a décrit une approche de débenzylation d'amides **106** par voie radicalaire. En présence de *N*-bromosuccinimide (NBS) et d'AIBN au reflux du chlorobenzène, la position benzylique est bromée pour conduire à l'intermédiaire **107** qui est ensuite hydrolysé pour fournir l'amine **108** et du benzaldéhyde (Schéma 41).

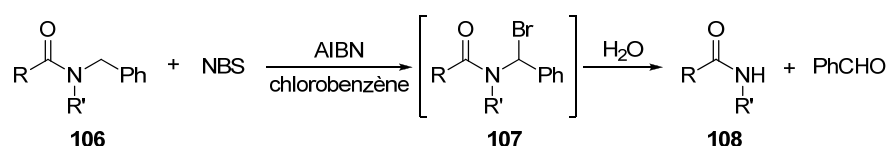


Schéma 41

Toutefois, dans notre cas, ces conditions réactionnelles n'ont pas conduit à l'acide tétramique déprotégé attendu mais à un mélange complexe.

Une autre méthode, plus douce, a été décrite récemment dans la littérature.¹⁰⁰ En effet, les auteurs ont montré que la débenzylation d'un amide *N*-benzylé **106** peut être effectuée en présence de NBS et d'une quantité catalytique d'un amide *N*-monosubstitué tel que le *N*-méthylacétamide (NMA) **109**, à température ambiante. Le mécanisme proposé par les auteurs est représenté dans le Schéma 42. Le NBS réagirait avec le NMA pour former le *N*-bromo-*N*-méthylacétamide **110**. En présence d'oxygène et de lumière, ce composé se décomposerait pour donner les radicaux **111** et **112**, qui permettraient de bromer la position benzylique de l'amide **106**. Le composé **107** formé serait instable et se décomposerait en milieu aqueux pour conduire au composé attendu **108**.

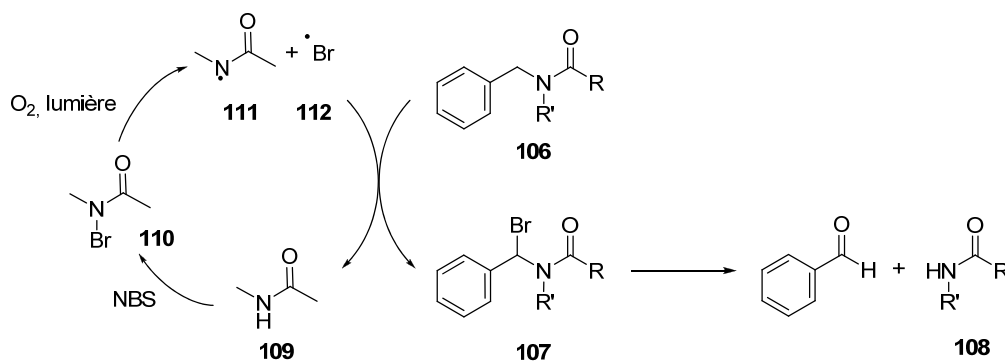


Schéma 42

⁹⁹ Baker, S. R.; Parsons, A. F.; Wilson, M. *Tetrahedron Lett.* **1998**, 39, 331-332.

¹⁰⁰ Kuang, L.; Zhou, J.; Chen, S.; Ding, K. *Synthesis* **2007**, 3129-3134.

Ces conditions ont été appliquées à l'acide tétramique **104i** ; la réaction réalisée dans le chloroforme en présence de NMA **109**, n'a toutefois pas conduit à la déprotection de l'amide (Schéma 43). Le composé formé majoritairement est caractérisé en RMN ^1H par la présence de deux doublets à $\delta = 4,70$ ppm et $\delta = 4,83$ ppm formant un système AB et correspondant vraisemblablement aux protons benzyliques. L'identification est en cours, il pourrait s'agir du dérivé bromé **113**.

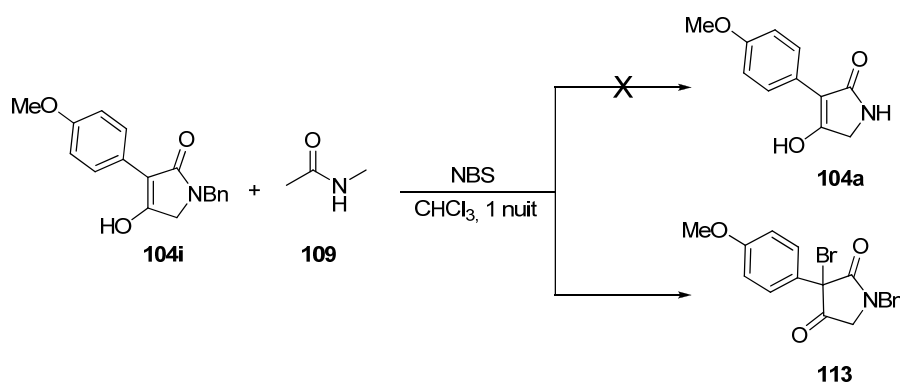


Schéma 43

Suite à ces résultats, il est envisageable de tester la déprotection de l'amide dans d'autres conditions décrites dans la littérature, tel que le chauffage dans l'acide méthanesulfonique.¹⁰¹ Si aucune condition ne s'avère efficace, il sera nécessaire de changer le groupement protecteur de l'amide. Schlessinger¹⁰² et Dorward⁹⁸ ont montré que, sur des composés analogues, les groupements 2,4- ou 3,4-diméthoxybenzyles sont clivables par traitement avec de l'acide trifluoroacétique.

IV.4. Synthèse d'un acide tétramique bicyclique

D'autre part, nous avons synthétisé l'acide tétramique bicyclique **104q** à partir du prolinat de méthyle **105f** et de l'ester **73a** (Schéma 44). En présence de 2,5 équivalents de *tert*-butylate de potassium, dans le THF à reflux, l'acide tétramique **104q** a été obtenu avec un rendement non optimisé de 49 %.

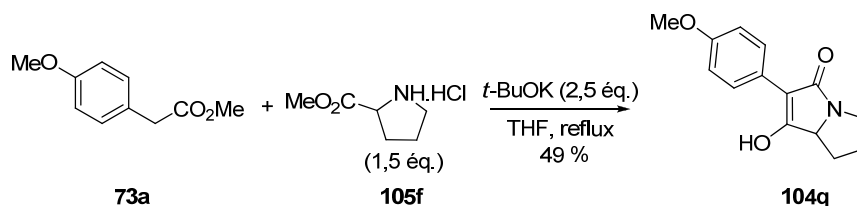


Schéma 44

¹⁰¹ Seki, M.; Mori, Y.; Hatsuda, M.; Yamada, S. *J. Org. Chem.* **2002**, 67, 5527-5536.

¹⁰² Schlessinger, R. H.; Bebernitz, G. R. *J. Org. Chem.* **1985**, 50, 1344-1346.

V. Conclusion

Dans ce chapitre, nous avons montré qu'il était possible d'améliorer la méthodologie de synthèse d'acides 3-aryltétroniques décrite dans la littérature. En effet, une synthèse en une étape à partir d'arylacétates de méthyle et d'hydroxyesters a été mise au point et a permis d'obtenir les acides tétroniques correspondants avec des rendements supérieurs à ceux décrits dans la littérature (Schéma 45). Cette stratégie fait appel à un processus tandem impliquant une réaction de transestérification, puis une condensation de Dieckmann. Les acides tétroniques synthétisés par cette voie peuvent être substitués par différents groupements aromatiques en position 3 et substitués ou non en position 5.

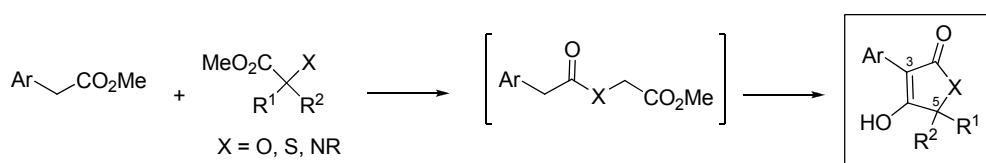


Schéma 45

La méthodologie développée a ensuite été appliquée à la synthèse d'analogues soufré et azotés. Un acide tétramique non substitué sur l'atome d'azote a été synthétisé à partir de l'ester *tert*-butylique de la glycine, mais avec un faible rendement. Il nous a ensuite été possible d'améliorer les rendements en acides tétramiques en utilisant une amine secondaire et de façon plus significative en utilisant des aminoesters n'étant pas sous forme de chlorhydrates. Les premiers essais de débenzylation de la fonction amide des acides tétramiques *N*-benzylés étant peu encourageants, nous envisageons de préparer des aminoesters protégés par un groupement 2,4-diméthoxybenzyle, qui pourrait être clivé plus facilement.

D'autre part, les propriétés antioxydantes des acides tétroniques, thiotétronique et tétramiques synthétisés seront prochainement évaluées.

Une application de cette méthodologie à la synthèse de produits naturels a été réalisée. En effet, les acides tétroniques non substitués en position 5 peuvent être considérés comme des précurseurs d'acides pulviniques (Schéma 46). Le chapitre suivant décrit une nouvelle voie d'accès aux esters d'acides pulviniques.



Schéma 46

Chapitre III : Acides pulviniques : aspects synthétiques

Les acides pulviniques sont des acides 5-ylidènetétroniques. Le terme « acides pulviniques » est utilisé pour décrire une famille de composés dont le membre le plus simple est l'acide pulvinique lui-même (Figure 32). Certains esters méthyliques d'acides pulviniques comme l'acide vulpinique sont également des produits naturels. Les acides pulviniques sont des pigments caractéristiques de certains champignons, en particulier des bolets ; ils sont également présents dans plusieurs espèces de lichens.^{3,22}

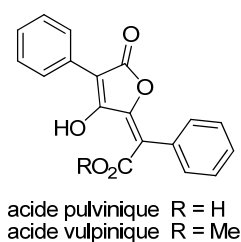


Figure 32

La structure générale de ces composés est constituée d'une lactone insaturée hydroxylée comportant un groupement aromatique et une double liaison exocyclique à laquelle sont liés une fonction acide carboxylique et un deuxième groupement aromatique. Les deux noyaux aromatiques peuvent être différemment substitués ; lorsqu'ils sont identiques, les acides pulviniques sont dits symétriques et lorsqu'ils sont différents, ils sont dits dissymétriques. Les acides pulviniques naturels sont de configuration *E*.

Dans ce chapitre, nous décrirons tout d'abord les principales synthèses de dérivés de l'acide pulvinique décrites dans la littérature. Une nouvelle voie d'accès à ces composés à partir d'acides 3-aryltétroniques sera ensuite détaillée.

I. Synthèse d'acides pulviniques : rappels bibliographiques

De nombreuses voies de synthèse d'acides pulviniques sont décrites dans la littérature. Les principales méthodes seront présentées dans ce paragraphe et seront classées en deux catégories : celles qui conduisent aux acides pulviniques symétriques, puis celles qui conduisent aux acides pulviniques dissymétriques.

I.1. Synthèse d'acides pulviniques symétriques

I.1.1 Utilisation d'une dicétone comme intermédiaire

La première synthèse de l'acide pulvinique date de 1894 et a été décrite par Volhard (Schéma 47).¹⁰³ La condensation de deux molécules de phénylacétonitrile **114** avec l'oxalate d'éthyle, en présence d'éthylate de sodium, a conduit à la dicétone **115**. Cette dicétone est en équilibre avec l'imino-lactone **116**. Après traitement en milieu acide et lactonisation en présence d'anhydride acétique, la bis(lactone) **117** a été obtenue. L'hydrolyse de celle-ci avec de l'hydroxyde de sodium a permis d'obtenir l'acide pulvinique. D'autre part, la méthanolyse de la bis(lactone) **117** a conduit à l'acide vulpinique.

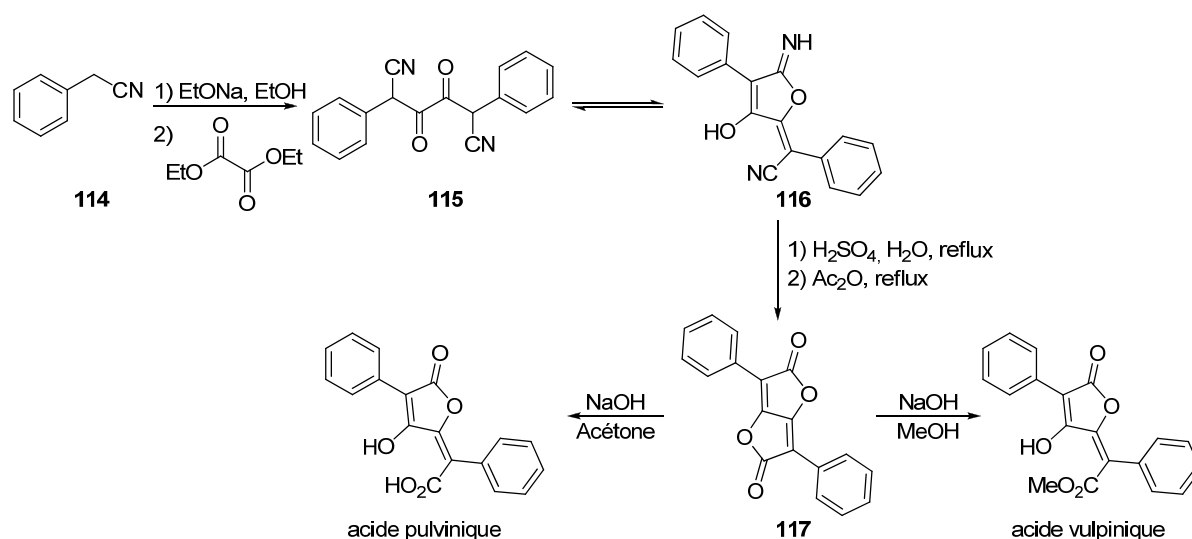


Schéma 47

Cette voie de synthèse a été appliquée à d'autres acides pulviniques. Foden et O'Mant⁵⁵ ont préparé de nombreux acides pulviniques non naturels par cette méthode. Edwards a rapporté la synthèse de l'acide variégatique, comportant deux groupements catéchols, avec un rendement global de 10 %.⁵

¹⁰³ Volhard, J. *Liebigs Ann. Chem.* **1894**, 282, 1-21.

Récemment, au laboratoire, une autre voie d'accès a été développée (Schéma 48).^{17,104} Cette réaction repose sur la réaction du chlorure d'oxalyle avec 2 équivalents de dérivé silylé **118**, préparé à partir de l'arylacétate de méthyle correspondant. La dicétone **119** ainsi obtenue, traitée par 2 équivalents de DBU, a permis d'accéder à des pulvinates de méthyle symétriques **16** avec des rendements variant usuellement entre 60 et 75 %. Les acides pulviniques correspondants **13** sont obtenus par saponification de la fonction ester avec de très bons rendements.

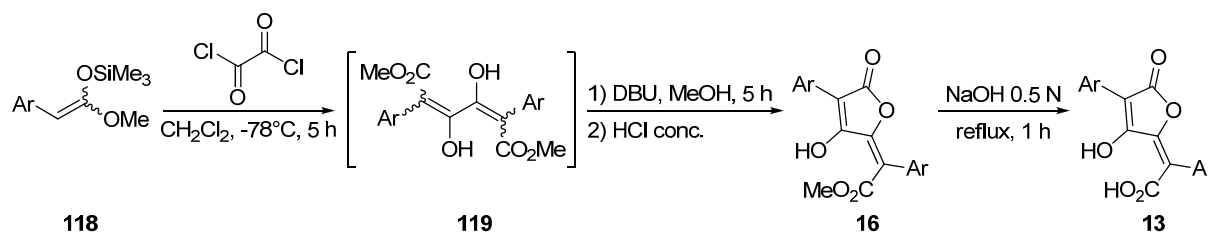


Schéma 48

I.1.2 Oxydation de quinones

Comme nous l'avons vu précédemment, un acide pulvinique peut être obtenu à partir de la bis(lactone) correspondante. L'oxydation de terphénylquinones en bis(lactones), peut être effectuée à l'aide de divers systèmes oxydants, tels que le peroxyde d'hydrogène,¹⁰⁵ le tétraacétate de plomb¹⁰⁶ ou un mélange anhydride acétique/DMSO.^{107,108,109,110} Par exemple, la transformation de l'acide polyphorique **120** en acide vulpinique *via* la bis(lactone) **117** est une application de cette méthode (Schéma 49).¹⁰⁸

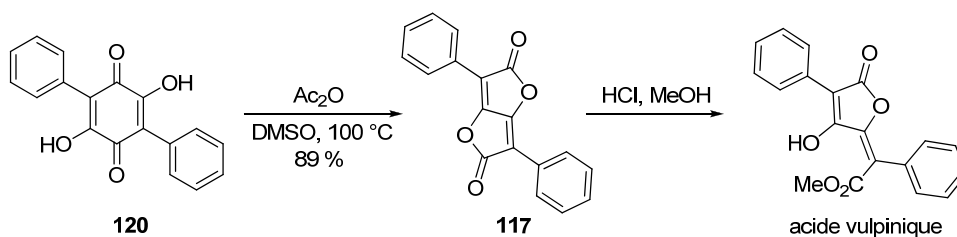


Schéma 49

¹⁰⁴ Heurtaux, B.; Lion, C.; Le Gall, T.; Mioskowski, C. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 1474-1477.

¹⁰⁵ Kögl, F.; Becker, H. *Liebigs Ann. Chem.* **1928**, 211-242.

¹⁰⁶ Frank, R. L.; Clark, G. R.; Coker, J. N. *J. Am. Chem. Soc.* **1950**, *72*, 1824-1826.

¹⁰⁷ Moore, H. W.; Wikholm, R. J. *Tetrahedron Lett.* **1968**, *9*, 5049-5052.

¹⁰⁸ Wikholm, R. J.; Moore, H. W. *J. Am. Chem. Soc.* **1972**, *94*, 6152-6158.

¹⁰⁹ Pattenden, G.; Pegg, N. A. *J. Chem. Soc., Perkin Trans., 1* **1991**, 2363 - 2372.

¹¹⁰ Pattenden, G.; Pegg, N. A.; Kenyon, R. W. *Tetrahedron Lett.* **1987**, *28*, 4749-4752.

Moore a développé une autre voie d'accès à l'acide vulpinique par réarrangement thermique d'une azidoquinone.¹¹¹ La 2,5-diphényl-1,4-benzoquinone **121**, traitée par du peroxyde d'hydrogène, a donné le diépoxyde **122** avec un rendement de 75 % (Schéma 50). Le traitement par de l'acide chlorydrique a conduit à la chlhydroxyquinone **123**. L'addition d'azoture de sodium a fourni l'azidoquinone **124** qui a été convertie en buténolide **125** au reflux de l'éthanol. Enfin, l'acide vulpinique est obtenu par hydrolyse de la fonction nitrile.

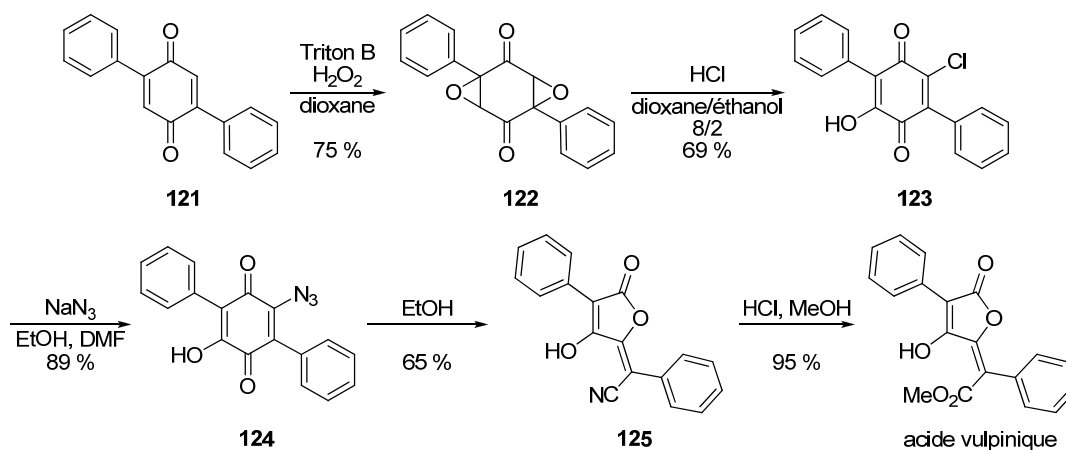


Schéma 50

Si ces méthodes de synthèse s'avèrent efficaces pour l'obtention de dérivés pulviniques symétriques, elles ne permettent toutefois pas de synthétiser des dérivés pulviniques dissymétriques avec des rendements satisfaisants.

¹¹¹ Moore, H. W.; Shelden, H. R.; Deters, D. W.; Wikholm, R. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1970**, 92, 1675-1681.

I.2. Synthèse d'acides pulviniques dissymétriques

I.2.1 Utilisation d'une dicétone comme intermédiaire

Les travaux de Volhard, décrits dans le paragraphe précédent, ont été repris par Asano¹¹² et Akermark¹¹³ afin de synthétiser des acides pulviniques dissymétriques. En effet, Akermark a montré que l'utilisation d'hydruure de sodium à la place de l'éthylate de sodium permet d'obtenir des acides pulviniques non symétriques. La condensation du 2-méthoxyphénylacétonitrile **126** avec l'oxalate d'éthyle en présence d'hydruure de sodium a ainsi permis de former l'intermédiaire **127** (Schéma 51). Celui-ci réagit avec le phénylacétonitrile **114** dans les mêmes conditions que précédemment. La deuxième étape de condensation a conduit ainsi au dinitrile dissymétrique **128**. Après traitement en milieu acide et lactonisation, la bis(lactone) **129** a été obtenue avec un bon rendement.

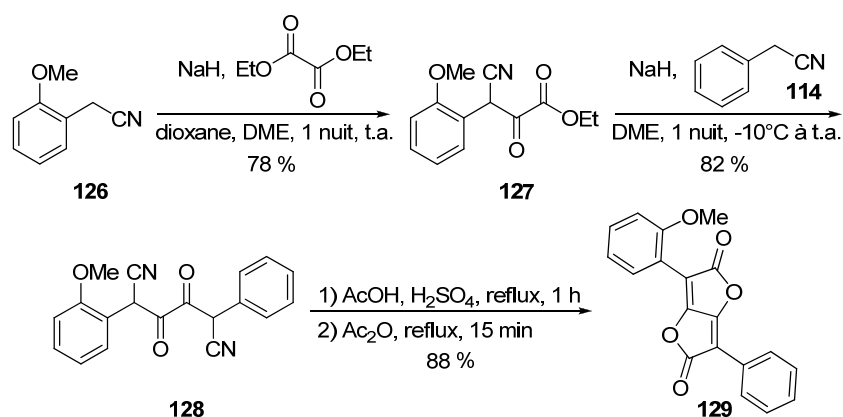


Schéma 51

L'ouverture de plusieurs bis(lactones) dissymétriques **130**, décrite par O'Mant, a été réalisée par méthanolyse et a conduit à un mélange 50/50 des deux acides vulpiniques **131a** et **131b**. Les deux composés sont ensuite séparés par cristallisation fractionnée (Schéma 52).⁵⁵

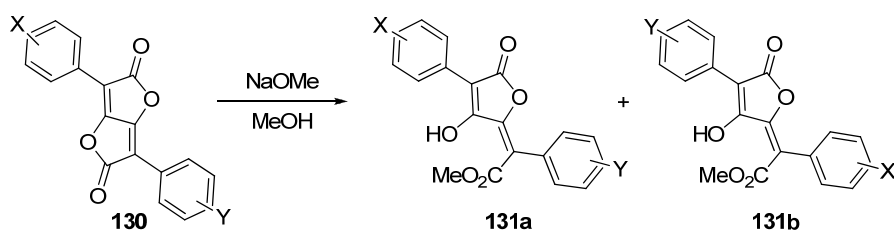


Schéma 52

¹¹² Asano, M.; Kameda, Y. *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1934**, 1522-1526.

¹¹³ Akermark, B. *Acta Chem. Scand.* **1961**, 15, 1695-1700.

Des travaux récents réalisés par l'équipe des Dr Mioskowski, Meunier et Wagner à Strasbourg ont montré que l'ouverture de bis(lactones) dissymétriques monoaromatiques pouvait être effectuée de manière régiosélective (Schéma 53).^{18,114} En effet, lorsque la bis(lactone) **132** est traitée par une amine ou un alcool en présence de fluorure de tétrabutylammonium, l'amide ou l'ester correspondant est obtenu majoritairement avec une régiosélectivité **133a/133b** et **134a/134b** comprise entre 85/15 et >99/1.

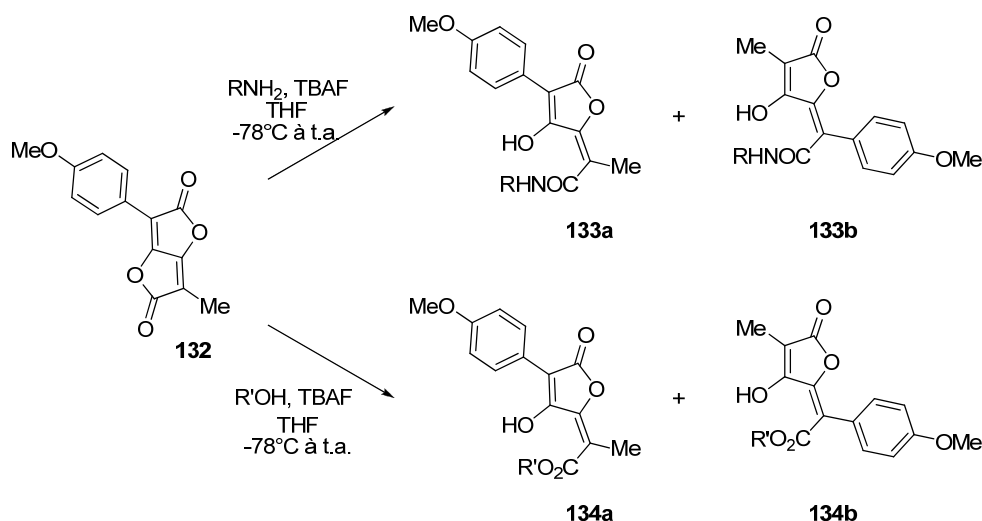


Schéma 53

Une autre voie d'accès a été décrite par Ramage¹¹⁵ et repose sur une réaction d'oléfine. La réaction entre le phosphorane **135** et un cétoester **136** dans le toluène à 95°C a conduit à la formation des dioxolanones *E* et *Z*, qui sont séparables par chromatographie sur colonne de silice (Schéma 54). La réaction de la dioxolanone *E* **137** avec l'énolate de lithium **138** conduit intermédiairement à un diénolate **139**. Du fait de la présence de deux fonctions esters différentes, il s'ensuit une cyclisation régiosélective conduisant à l'acide pulvinique **13** après hydrolyse en milieu acide.

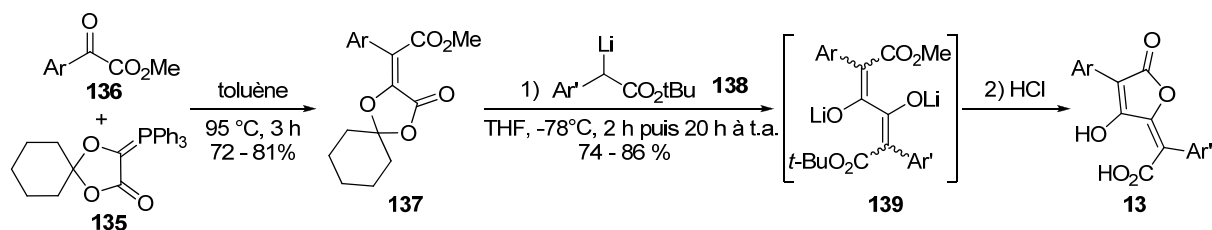


Schéma 54

¹¹⁴ Habrant, D.; Le Roux, A.; Poigny, S.; Meunier, S.; Wagner, A.; Mioskowski, C. *J. Org. Chem.* **2008**, acceptée.

¹¹⁵ Ramage, R.; Griffiths, G. J.; Sweeney, J. N. A. *J. Chem. Soc., Perkin Trans., I* **1984**, 1547-1553.

Cette séquence réactionnelle a permis aux auteurs de synthétiser plusieurs acides pulviniques avec de bons rendements. Par exemple, l'acide xéromique ($\text{Ar} = 3,4\text{-(HO)}_2\text{C}_6\text{H}_3$, $\text{Ar}' = 4\text{-(HO)C}_6\text{H}_4$) a été obtenu avec un rendement global de 60 % à partir du phosphorane **135**.

I.2.2 Condensation de Dieckmann

Weinstock¹¹⁶ a décrit, en 1979, une voie de synthèse d'acides vulpiniques dissymétriques qui s'inspire des travaux publiés par Haynes et Stanners¹¹⁷ concernant la synthèse d'acides tétroniques.

L'arylacétate de méthyle **73** est condensé sur l'oxalate de diméthyle en présence de méthylate de sodium (Schéma 55). Le dérivé **140** formé réagit ensuite avec le chlorure d'acide **141** à température ambiante pour conduire à l'intermédiaire **142**, qui cyclise lorsque le milieu est chauffé à 50 °C et conduit à l'acide vulpinique correspondant **16**.

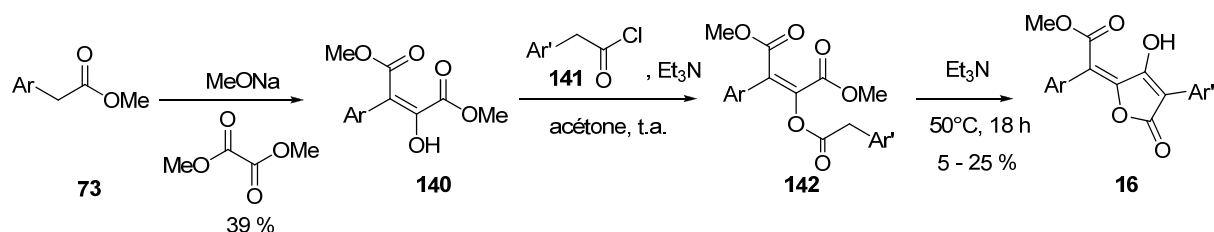


Schéma 55

Cette voie d'accès a été appliquée à la synthèse de plusieurs dérivés de l'acide vulpinique. Cependant, le meilleur rendement global obtenu n'est que de 10 %.

¹¹⁶ Weinstock, J.; Blank, J. E.; Oh, H.-J.; Sutton, B. M. *J. Org. Chem.* **1979**, *44*, 673-676.

¹¹⁷ Haynes, L. J.; Stanners, A. H. *J. Chem. Soc.* **1956**, 4103-4107.

I.2.3 Synthèse à partir de dérivés de l'anhydride maléique

Trois approches différentes ont été développées par Pattenden à partir de dérivés de l'anhydride maléique.

I.2.1.a) Réduction régiosélective et alkyldénation

La réduction régiosélective de l'anhydride maléique **143**, par l'hydrure mixte de lithium et d'aluminium, conduit au tétronate **144** (Schéma 56).¹¹⁸ L'anion dérivé de **144**, formé par traitement avec le *N*-cyclohexyl-*N*-isopropylamidure de lithium, réagit avec le benzoylformiate de méthyle et conduit à l'alcool tertiaire **145**.¹¹⁹ La déshydratation de **145** est réalisée par traitement à l'aide d'une suspension de pentaoxyde de phosphore dans le benzène et conduit au dérivé perméthylé **146**, avec un faible rendement.

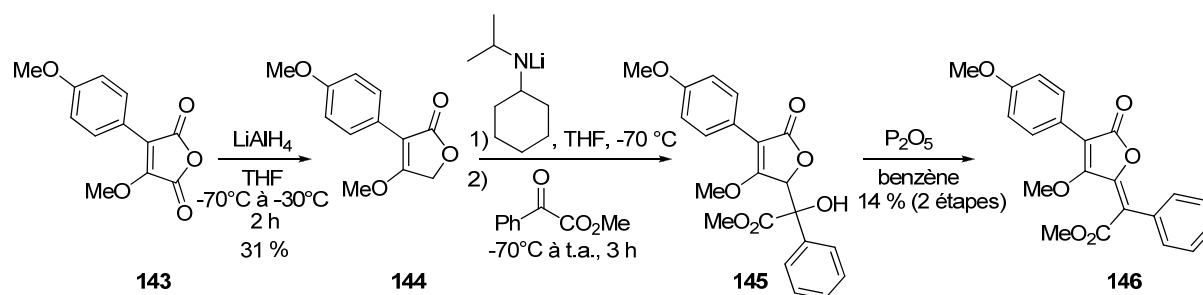


Schéma 56

I.2.1.b) Réaction de type Reformatsky

Une seconde approche décrite en 1986 est basée sur une réaction de type Reformatsky entre un énolate de zinc et un dérivé d'anhydride maléique.^{120,121} La déprotonation du phénylacétate de méthyle par le diisopropylamidure de lithium, suivie de l'addition de chlorure de zinc, a conduit à la formation de l'énolate de zinc **148** (Schéma 57). La condensation du dérivé **147** sur l'énolate **148** a permis d'obtenir l'alcool tertiaire **149** sous forme d'un seul diastéréoisomère avec un rendement de 27 %. La déshydratation de l'alcool a été réalisée par activation de l'alcool sous forme de mésylate et élimination en présence de 1,5-diazabicyclo[4.3.0.]non-5-ène (DBN) et a conduit à l'acide gomphidique perméthylé **150** sous forme d'un mélange d'isomères *E* et *Z*.

¹¹⁸ Knight, D. W.; Pattenden, G. *J. Chem. Soc., Perkin Trans., 1* **1979**, 62-69.

¹¹⁹ Knight, D. W.; Pattenden, G. *J. Chem. Soc., Perkin Trans., 1* **1979**, 84-88.

¹²⁰ Gedge, D. R.; Pattenden, G.; Smith, A. G. *J. Chem. Soc., Perkin Trans., 1* **1986**, 2127-2131.

¹²¹ Pattenden, G.; Pegg, N.; Smith, A. G. *Tetrahedron Lett.* **1986**, 27, 403-406.

L'isomère *Z* est transformé en isomère *E* en quelques jours lorsqu'il est laissé à la lumière du jour. La dernière étape a consisté en une étape de déprotection des groupements méthoxy par traitement avec l'iodure de triméthylsilyl et a conduit à l'acide gomphidique avec 13 % de rendement global à partir du dérivé **147**.

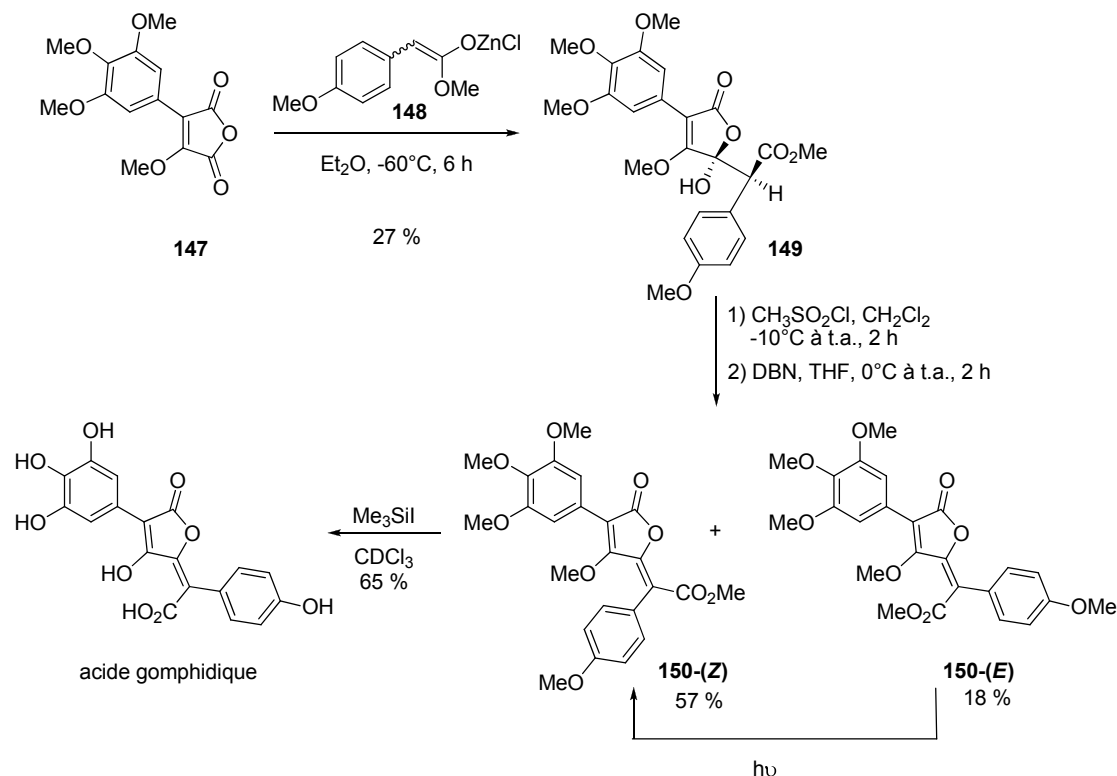


Schéma 57

1.2.1.c) Oléfination de Horner-Wadsworth-Emmons

Pattenden a décrit également la synthèse d'acides pulviniques par réaction d'oléfination de type Horner-Wadsworth-Emmons.¹²² La condensation entre le phosphonate **152**, préparé à partir de l'anhydride **151**, et le cétoester **153** a conduit à la formation de pulvinates de méthyle **16** sous forme de mélanges d'isomères *E* et *Z*, avec des rendements moyens (Schéma 58).

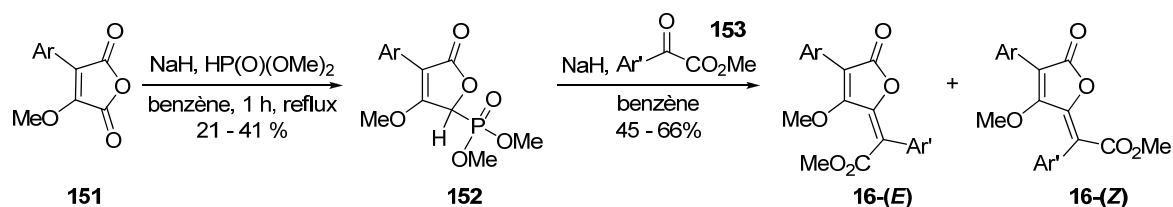


Schéma 58

¹²² Pattenden, G.; Turvill, M. W.; Chorlton, A. P. *J. Chem. Soc., Perkin Trans., I* **1991**, 2357-2361.

I.2.4 Couplage de Suzuki-Miyaura

L'équipe de Langer a développé l'accès à des acides 5-alkylidènetétroniques par cyclisation de 4-alkoxy-1,3-bis(triméthylsilyloxy)-1,3-butadiènes tels que **155** avec le chlorure d'oxalyle, catalysée par un acide de Lewis (Schéma 59).^{123,124,125}

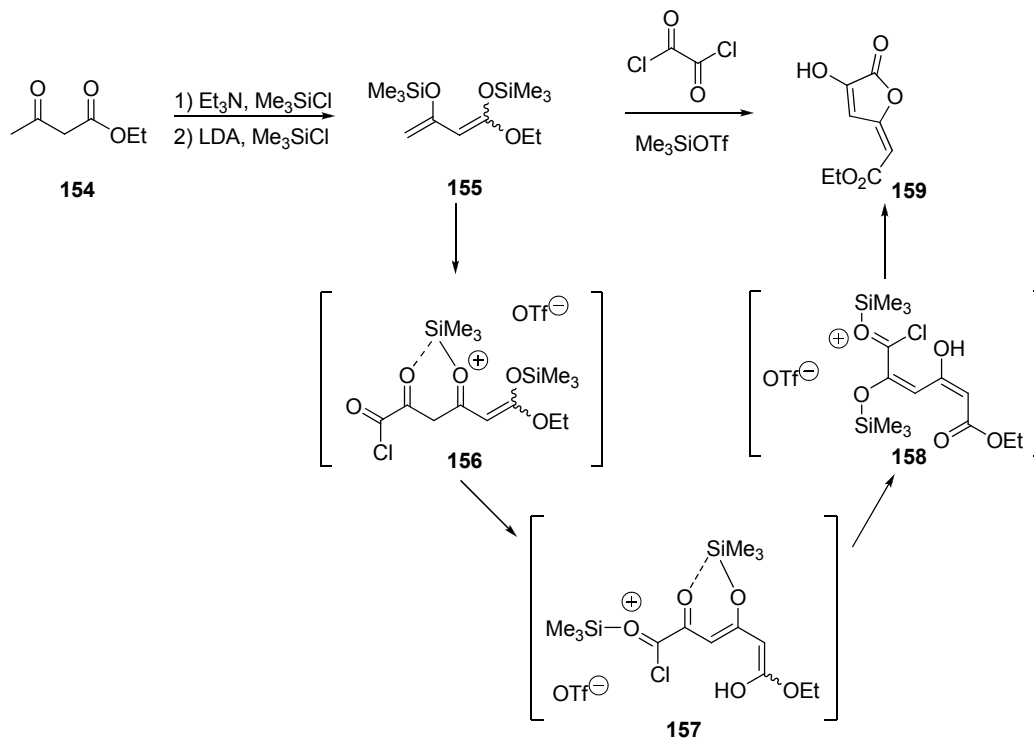


Schéma 59

Cette méthodologie a ensuite été appliquée à la synthèse de dérivés de l'acide pulvinique d'une part par l'équipe de Langer^{126,127,128} et d'autre part dans notre laboratoire.^{14,129} Une réaction de Claisen entre le méthoxyacétate de méthyle **160** et l'arylacétate de méthyle **73** a conduit au cétoester **161**, qui est converti en diène silylé **162** en deux étapes successives de silylation (Schéma 60). La cyclisation de **162** avec le chlorure d'oxalyle, catalysée par le triflate de triméthylsilyle, a permis d'obtenir l'alkylidènebuténolide **163** de configuration *E*, qui est ensuite transformé en triflate **164**. La réaction de couplage entre le triflate **164** et un boronate **165** a conduit aux acides vulpiniques *O*-méthylés correspondant **16**. Enfin, la déprotection de la fonction énol et des éventuels groupements méthoxy ou benzyloxy présents

¹²³ Langer, P.; Stoll, M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1999**, 38, 1803-1805.

¹²⁴ Langer, P.; Schneider, T.; Stoll, M. *Chem. Eur. J.* **2000**, 6, 3204-3214.

¹²⁵ Langer, P.; Eckardt, T.; Schneider, T.; Gobel, C.; Herbst-Irmer, R. *J. Org. Chem.* **2001**, 66, 2222-2226.

¹²⁶ Ahmed, Z.; Langer, P. *J. Org. Chem.* **2004**, 69, 3753-3757.

¹²⁷ Ahmed, Z.; Langer, P. *Tetrahedron* **2005**, 61, 2055-2063.

¹²⁸ Ahmed, Z.; Albrecht, U.; Langer, P. *Eur. J. Org. Chem.* **2005**, 3469-3474.

¹²⁹ Desage-El Murr, M.; Nowaczyk, S.; Le Gall, T.; Mioskowski, C. *Eur. J. Org. Chem.* **2006**, 1489-1498.

sur les noyaux aromatiques a été effectuée en présence d'iodure de triméthylsilyle et/ou par hydrogénolyse. Cette stratégie de synthèse *via* un couplage de Suzuki permet la synthèse de nombreux acides pulviniques pouvant comporter divers groupements aromatiques Ar et Ar'.

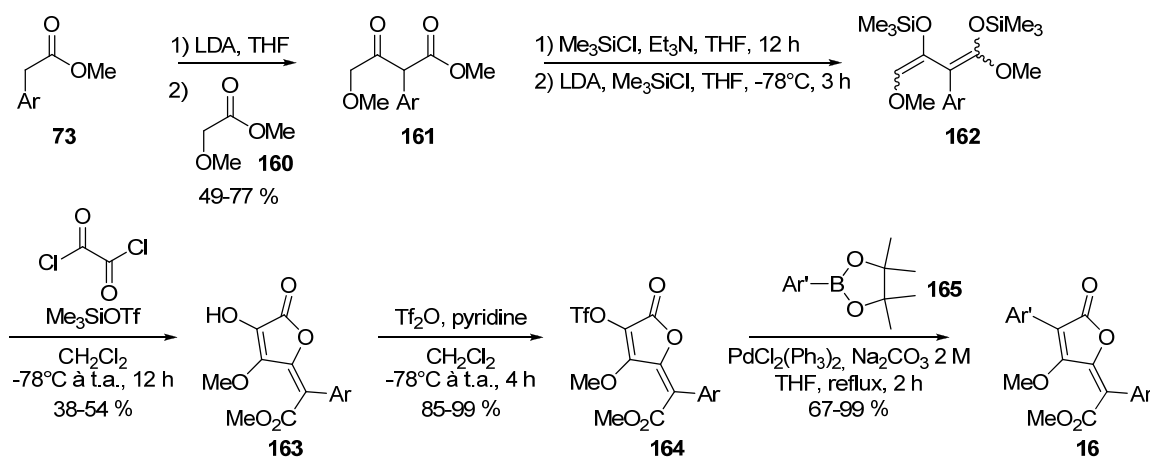


Schéma 60

D'autre part, une autre stratégie, basée sur un couplage de type Suzuki-Miyaura, a été développée au laboratoire à partir d'arylboronates et de dérivés iodés, préparés à partir de l'acide tétronique **166** commercial.^{130,131} L'énol de l'acide tétronique **166** est protégé sous forme d'éther de benzyle en présence de bromure de benzyle et de carbonate de potassium (Schéma 61). L'addition de l'anion formé par traitement de **167** avec du *n*-butyllithium, sur le benzoylformiate de méthyle conduit à l'alcool **168** sous forme de deux diastéréoisomères. La déshydratation a ensuite été réalisée par l'anhydride trifluoroacétique en présence de triéthylamine et d'une quantité catalytique de DMAP et a conduit majoritairement au stéréoisomère **169** de configuration *E*. L'étape d'iodation du composé **169** a été effectuée en présence d'iode et de nitrate de cérium ammoniacal (CAN) dans l'acétonitrile. Enfin, le dérivé iodé **170** a été engagé dans la réaction de Suzuki avec différents arylboronates. La déprotection des groupements benzyles a été effectuée sous atmosphère d'hydrogène en présence de palladium sur charbon sans réduire la double liaison.

¹³⁰ Willis, C.; Bodio, E.; Bourdreux, Y.; Billaud, C.; Le Gall, T.; Mioskowski, C. *Tetrahedron Lett.* **2007**, 48, 6421-6424.

¹³¹ Bourdreux, Y.; Bodio, E.; Willis, C.; Billaud, C.; Le Gall, T.; Mioskowski, C. *Tetrahedron* **2008**, 64, 8930-8937.

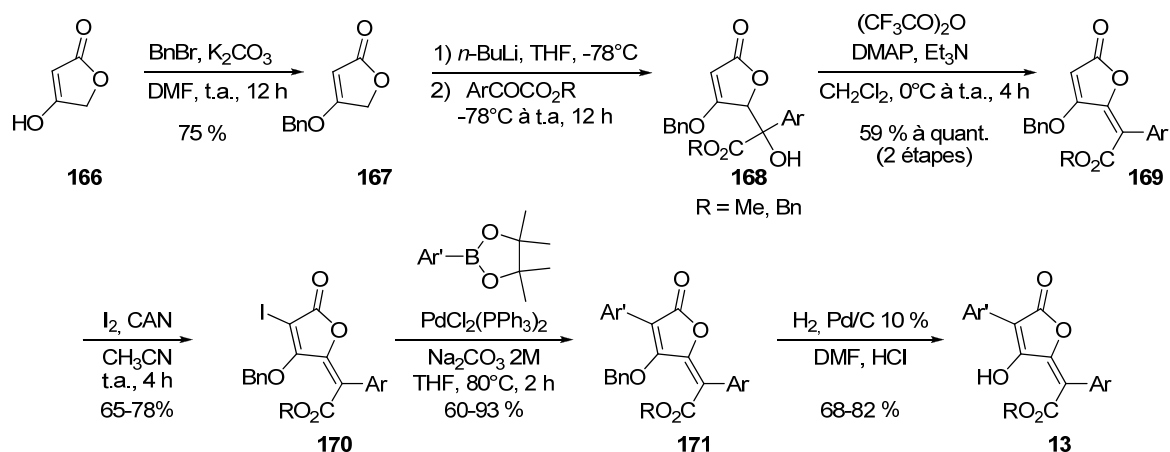


Schéma 61

Au laboratoire, nous avons envisagé de mettre au point une autre voie de synthèse efficace de dérivés d'acides pulviques, pouvant être dissymétriques, en un nombre d'étapes restreint.

II. Nouvelle voie de synthèse de pulvinates de méthyle¹³²

Comme nous l'avons vu dans le rappel bibliographique, la synthèse d'acide pulvinique a été décrite par l'équipe de Pattenden *via* une séquence d'alkylidénation à partir de 3-aryltétrones de méthyles.¹¹⁹ Dans les travaux précédemment menés au laboratoire, une séquence analogue d'alkylidénation à partir d'un dérivé benzylé de l'acide tétronique a été réalisée. Divers groupements aryles ont pu être introduits sur le cycle tétronique à l'aide d'un couplage de Suzuki conduisant ainsi à divers dérivés pulviques.^{130,131}

Disposant d'un accès très direct aux acides 3-aryltétroniques, il paraissait particulièrement intéressant de réaliser à partir de ces substrats une séquence d'alkylidénation pour accéder à des pulvinates de méthyle.

¹³² Mallinger, A.; Le Gall, T.; Mioskowski, C. *J. Org. Chem.* sous presse.

II.1. Rétrosynthèse

Une réaction d'alkyldénation en position 5 de l'acide tétronique pourrait permettre d'introduire une double liaison substituée par un groupement aromatique et un acide carboxylique (Schéma 62). En effet, le pulvinate de méthyle **16** pourrait être obtenu par déshydratation d'un alcool **172**, formé par addition d'un cétoester **173** sur un dérivé de l'acide tétronique **17**. L'acide tétronique, comme nous l'avons vu, peut être synthétisé en une étape à partir d'un arylacétate **73** et d'un hydroxyester **74**.

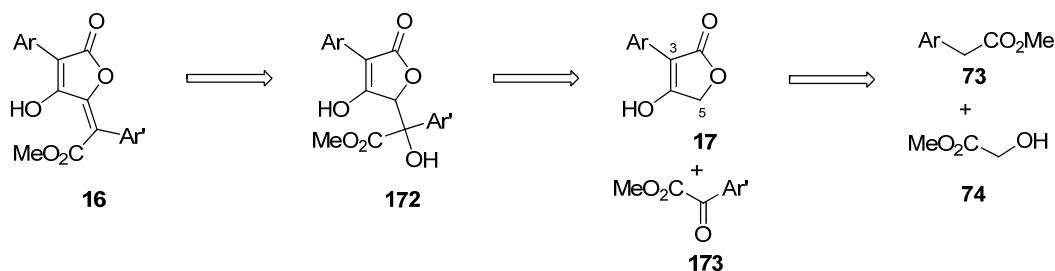


Schéma 62

Cette stratégie de synthèse présenterait ainsi l'avantage d'être plus rapide, puisqu'elle ne comporterait aucune étape de protection et de déprotection de la fonction énol et permettrait la synthèse de nombreux composés analogues.

II.2. Pulvinates de méthyle cibles

Nous avons choisi de synthétiser trois pulvinates de méthyle naturels, qui pourraient être accessibles à partir de l'acide tétronique **17b** (Schéma 63). L'acide pinastrique **16a**, isolé à partir de lichens, a été décrit récemment comme ayant des activités antitumorales, antivirales et antimicrobiennes.⁵² L'acide 4,4'-diméthoxyvulpinique **16b**, isolé à partir de *Pulveroboletus ravenelii*,¹³³ possède des propriétés antituberculeuses. Le 3',5'-dichloro-4,4'-di-O-méthylatromentate de méthyle **16c**, isolé en 2005 à partir des fruits de *Scleroderma sp.* de Malaisie, a montré une activité antibactérienne.¹³⁴

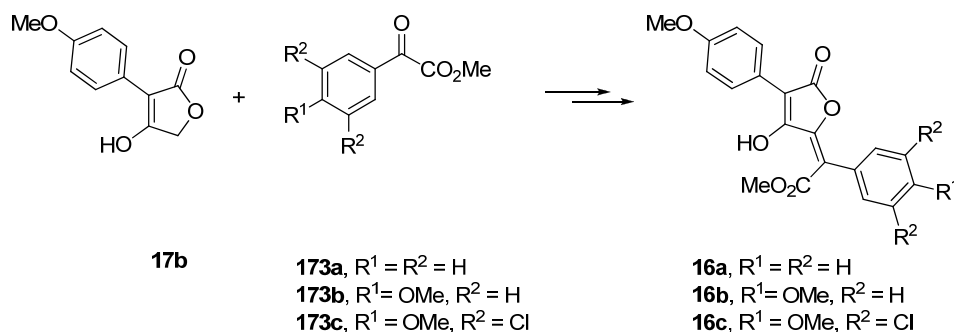


Schéma 63

¹³³ Marumoto, R.; Kilpert, R. C.; Steglich, W. Z. *Naturforsch.* **1986**, *41c*, 363-365.

¹³⁴ van der Sar, S. A.; Blunt, J. W.; Cole, A. L. J.; Din, L. B.; Munro, M. H. G. *J. Nat. Prod.* **2005**, *68*, 1799-1801.

Afin de synthétiser ces dérivés de l'acide pulvinique, il était nécessaire de préparer préalablement les cétoesters **173b** et **173c**. Le benzoylformiate de méthyle **173a** est quant à lui commercial.

II.3. Synthèse des cétoesters

Le cétoester **173b** a été préparé en une étape à partir du 4-iodoanisole **174** (Schéma 64). En présence de *n*-butyllithium, l'échange halogène-métal a conduit au 4-méthoxyphényllithium qui réagit avec l'oxalate de diméthyle (2 éq.) pour conduire au composé **173b** attendu avec un rendement de 54 %.¹³⁵

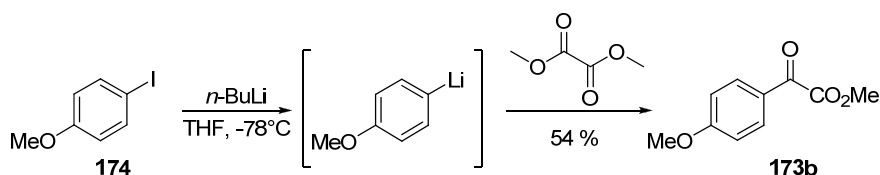


Schéma 64

Le cétoester **173c** a été préparé en trois étapes à partir du 2,6-dichlorophénol **175** (Schéma 65). En présence de *N*-iodosuccinimide, le dichlorophénol **175** a tout d'abord été iodé en *para* du groupement hydroxyle. Le dérivé iodé **176** ainsi obtenu est ensuite directement converti en éther **177** dans des conditions classiques de méthylation, avec un rendement de 85 % sur les deux étapes. La métallation de **177** avec le *n*-butyllithium, suivie du traitement par de l'oxalate de diméthyle (2 éq.), a conduit au cétoester **173c** attendu avec un rendement de 42 %.¹³⁵

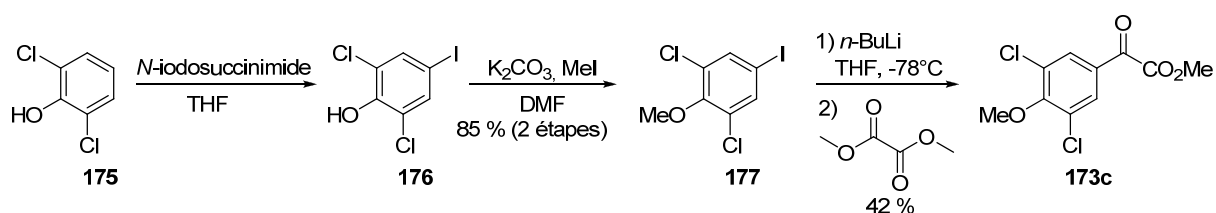


Schéma 65

¹³⁵ Deng, H.; Jung, J. K.; Liu, T.; Kuntz, K. W.; Snapper, M. L.; Hoveyda, A. H. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 9032-9034.

II.4. Préparation des alcools

La préparation des alcools a tout d'abord été mise au point avec le cétoester **173a** commercial. Pour cela, l'addition du dianion de l'acide tétronique **17b**, généré par traitement avec du diisopropylamidure de lithium, sur le benzoylformiate de méthyle a été réalisée à -78°C (Schéma 66). Plusieurs essais ont été menés avec 2,2 équivalents de base. Cependant des résultats peu reproductibles ont été obtenus ; la conversion de l'acide tétronique **17b** en alcool attendu **178a** variait entre 30 et 100 %. Au contraire, l'utilisation de 3 équivalents de LDA a conduit à des résultats reproductibles. L'alcool **178a** a été obtenu sous forme d'un mélange de deux diastéréoisomères dans un rapport 61/39 avec 86 % de rendement. Ce résultat indique que la protection de l'énol n'est pas indispensable.

L'addition du dianion de l'acide tétronique **17b** sur les cétoesters **173b** et **173c** a conduit aux alcools **178b** et **178c**, respectivement. Comme précédemment, les alcools ont été obtenus avec des rendements satisfaisants et sous forme d'un mélange de deux diastéréoisomères. Cependant, dans le produit brut de **178c**, le diastéréoisomère le moins polaire est largement prépondérant et seul celui-ci a pu être isolé après chromatographie.

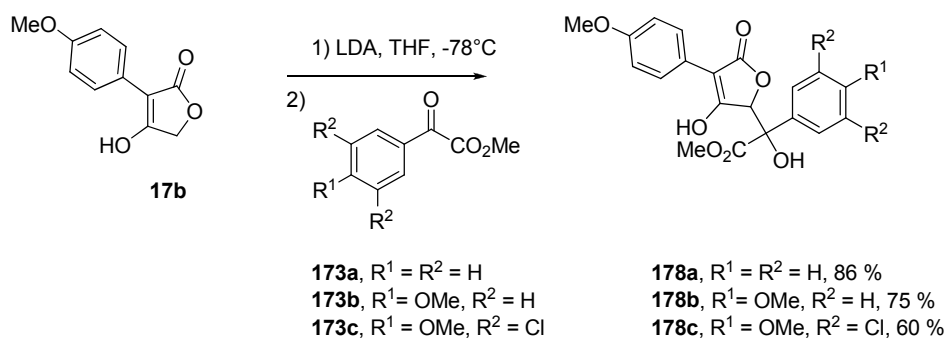


Schéma 66

Les configurations relatives n'ont pas été déterminées. Il est à noter que dans des études précédentes, la déshydratation de composés apparentés pouvait être réalisée à partir des deux diastéréoisomères.

II.5. Réaction de déshydratation et isomérisation

Dans un premier temps, la déshydratation a été effectuée en utilisant les conditions mises au point au laboratoire sur des composés analogues.¹³¹ Cependant, le traitement de l'alcool **178a** par de l'anhydride trifluoroacétique, en présence de triéthylamine et de DMAP, n'a pas permis d'isoler l'alcène **16a** attendu de manière satisfaisante.

De meilleurs résultats ont été obtenus lorsque la triéthylamine et la DMAP ont été remplacées par de la pyridine (Schéma 67). La déshydratation a ainsi conduit quantitativement au mélange d'isomères *E*- et *Z*- de l'alcène **16a** (ratio 58/42). Les deux isomères sont facilement identifiables en RMN ¹H. Les protons en méta du groupement méthoxy, entre autres, ont des déplacements très différents (isomère *E* : δ = 8,13 ppm, isomère *Z* : δ = 7,93 ppm dans le CDCl₃). Ramage¹¹⁵ et Pattenden¹²² ont montré que les pulvinates de méthyle *Z* peuvent être convertis en isomères *E* lorsqu'ils sont exposés à une irradiation sous UV ou à la lumière du jour. De ce fait, le mélange d'isomères (*E*)-**16a** et (*Z*)-**16a** a été solubilisé dans le toluène et irradié sous UV à 254 nm pendant 8 h. L'acide pinastrique **16a**, de configuration relative *E*, a été ainsi obtenu sans purification avec un rendement de 95 %.

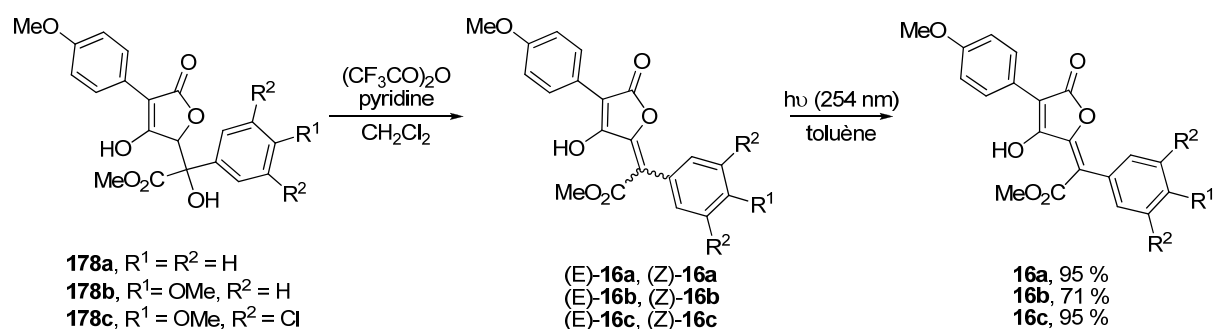
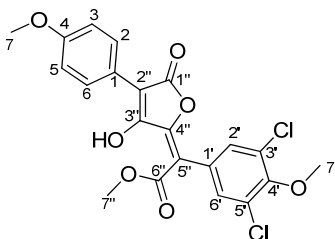


Schéma 67

Dans le cas des alcools **178b** et **178c**, seul le composé le moins polaire, majoritaire, a été engagé dans la réaction de déshydratation. Les acides pulviniques correspondants ont été obtenus sous forme de mélanges d'isomères avec des rapports *E/Z* de 59/41 et 47/53 respectivement. Ces mélanges ont été placés sous irradiation UV et ont conduit aux pulvinates de méthyle naturels **16b** et **16c** avec des rendements très satisfaisants (71 à 95 %).

Les trois dérivés d'acides pulviniques ont été synthétisés en 4 étapes avec des rendements globaux variant entre 48 et 74 % à partir du 4-méthoxyphénylacétate de méthyle commercial. Les données physiques et spectrales de ces trois composés sont en accord avec les données décrites dans la littérature.^{52,104,134}

Il faut noter que nous décrivons ici la première synthèse totale du 3',5'-dichloro-4,4'-di-*O*-méthylatromentate de méthyle **16c**. Le Tableau 8 indique les caractéristiques RMN ^1H et ^{13}C du produit naturel et du produit synthétisé.



position	δ_{C} (produit naturel) ¹³⁴	δ_{C} (produit synthétisé 16c)	$\delta^1\text{H}$ (produit naturel) ¹³⁴	$\delta^1\text{H}$ (produit synthétisé 16c)
1	121,2 (C)	121,4		
2	129,5 (CH)	129,6	8,12 d ($J = 8,8$ Hz)	8,12 d ($J = 9,1$ Hz)
3	114,0 (CH)	114,1	6,97 d ($J = 8,8$ Hz)	6,97 d ($J = 9,1$ Hz)
4	159,7 (C)	159,9		
5	114,0 (CH)	114,1	6,97 d ($J = 8,8$ Hz)	6,97 d ($J = 9,1$ Hz)
6	129,5 (CH)	129,6	8,12 d ($J = 8,8$ Hz)	8,12 d ($J = 9,1$ Hz)
7	55,3 (CH ₃)	55,4	3,85 s	3,85 s
1'	129,1 (C)	129,3		
2'	130,4 (CH)	130,6	7,19 s	7,19 s
3'	129,4 (C)	129,3		
4'	152,4 (C)	152,6		
5'	129,4 (C)	129,3		
6'	130,4 (CH)	130,6	7,19 s	7,19 s
7'	60,8 (CH ₃)	61,0	3,96 s	3,96 s
1''	165,6 (C)	165,8		
2''	105,8 (C)	106,0		
3''	158,0 (C)	158,2	13,42 (OH)	
4''	155,8 (C)	156,0		
5''	112,1 (C)	112,3		
6''	170,7 (C)	170,9		
7''	54,6 (CH ₃)	54,7	3,89 s	3,90 s

Tableau 8

III. Conclusion et perspectives

La stratégie exposée dans ce chapitre permet d'accéder à des esters d'acides pulviniques à partir d'acides 3-aryltétroniques, dont la synthèse a été décrite dans le chapitre 2 de ce mémoire. Sans qu'il ait été nécessaire de protéger la fonction énol de l'acide tétronique, trois esters d'acides pulviniques ont été synthétisés, avec de bons rendements. Cette méthode permet d'accéder à des acides pulviniques symétriques mais également à des acides pulviniques dissymétriques, pour lesquels peu de méthodes de synthèse efficaces sont décrites dans la littérature.

La méthodologie développée permet d'envisager la synthèse d'autres dérivés d'acides pulviniques (Schéma 68). En effet, en modifiant d'une part les précurseurs utilisés pour la synthèse des acides tétroniques et d'autre part, les cétoesters utilisés lors de l'alkyldénation, une grande diversité d'analogues devrait être accessibles.

Dans le chapitre 2, des acides tétramiques et thiotétroniques ont été préparés en remplaçant l'hydroxyester par un amino ester ou un ester mercaptoacétique. Il est donc envisageable de synthétiser, à partir de ces composés, divers analogues d'acides pulviniques. Il sera intéressant d'évaluer de tels composés comme antioxydants, voire comme agents de protection contre les rayonnements ionisants.

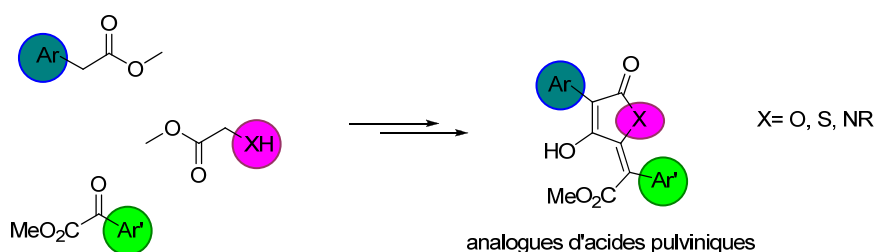


Schéma 68

Enfin, il était particulièrement intéressant d'appliquer cette méthode de synthèse d'acides pulviniques à la synthèse de la norbadione A, que l'on peut considérer comme étant un bis(acide pulvinique) dissymétrique. L'avancement des travaux utilisant cette approche est exposé dans le chapitre suivant.

Chapitre IV : Synthèse totale de la norbadione A

Ce chapitre est consacré à la synthèse de la norbadione A (Figure 33). Après avoir fait un rappel sur les premières études réalisées au laboratoire, deux nouvelles stratégies de synthèse seront détaillées.

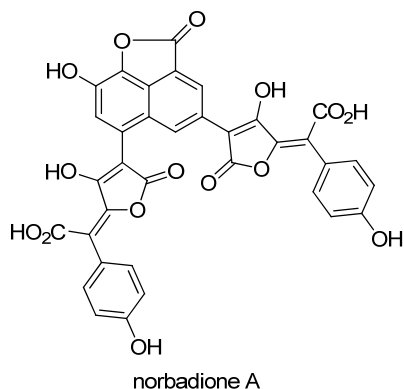


Figure 33

I. Analyse rétrosynthétique initiale

La norbadione A étant composée d'une partie naphthalénique et de deux chaînes pulviniques identiques, la première voie de synthèse envisagée consistait en un double couplage entre une partie nord **179** et deux parties sud **180** (Schéma 69).

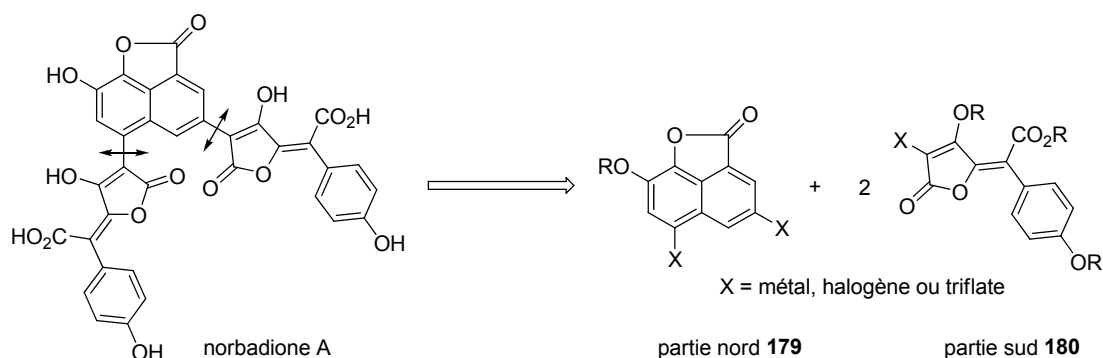


Schéma 69

Dans le chapitre 3, la synthèse d'acides pulviniques *via* un couplage de Suzuki-Miyaura a été décrite.^{14,126,131} Cette voie consistait à coupler un arylboronate et une partie sud comportant soit un groupement triflate, soit un atome d'iode. La norbadione A, étant apparentée aux acides pulviniques, il a été envisagé, dans un premier temps, de réaliser le couplage entre une partie nord de type bis(boronate) et une partie sud comportant un groupement triflate.

II. Synthèse de la partie nord

La synthèse de la partie nord a été développée par le Dr Stéphanie Nowaczyk.

L'étape clé de la synthèse de la partie nord de la molécule est une réaction de Diels-Alder entre la 2,6-dichlorobenzoquinone commerciale **183** et le diène silylé **182** (Schéma 70). Des réactions de ce type ont notamment été décrites par Brassard^{136,137} et Cameron^{138,139}. Le diène silylé **182** a été obtenu avec 70 % de rendement par silylation du 2,4-dioxovalérate d'éthyle commercial **181** en présence de triflate de triisopropylsilyle et de triéthylamine.¹⁴⁰ La réaction de Diels-Alder entre le diène silylé **182** et la quinone **183** au reflux du toluène est suivie d'un traitement en milieu acide. Ce traitement permet l'aromatisation du produit de cycloaddition en naphthoquinone. Cette étape conduit uniquement au régioisomère **184**, obtenu avec un rendement de 69 %.

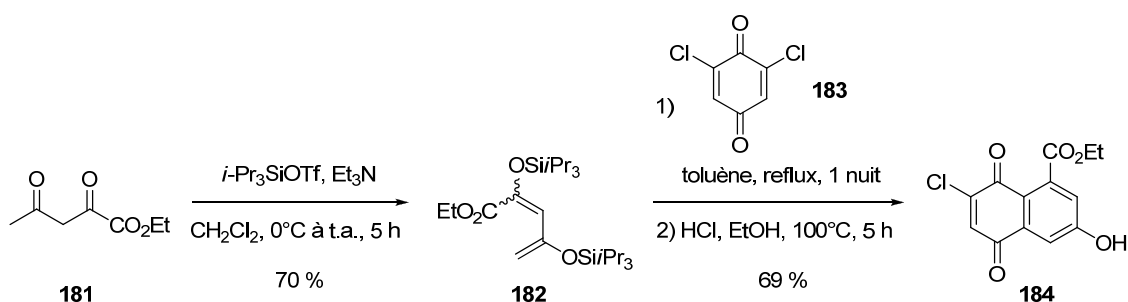


Schéma 70

Ensuite, la dernière fonction oxygénée a été introduite sur le noyau naphthalène sous forme d'éther de benzyle grâce à une étape d'addition/élimination sur la quinone **184** en présence de benzylate de lithium (Schéma 71).^{141,142} La quinone **185** a ainsi été obtenue avec un rendement de 77 %.

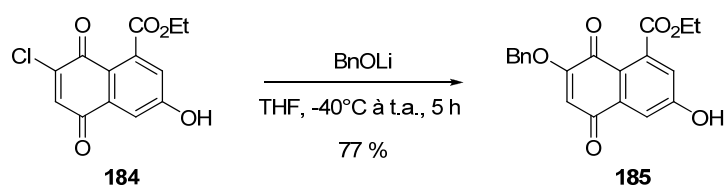


Schéma 71

¹³⁶ Boisvert, L.; Brassard, P. *J. Org. Chem.* **1988**, *53*, 4052-4059.

¹³⁷ Guay, V.; Brassard, P. *J. Org. Chem.* **1984**, *49*, 1853-1857.

¹³⁸ Cameron, D. W.; Feutrill, G. I.; Perlmutter, P. *Tetrahedron Lett.* **1981**, *22*, 3273-3274.

¹³⁹ Cameron, D. W.; Skene, C. E. *Aust. J. Chem.* **1996**, *49*, 617-624.

¹⁴⁰ Dreher, S. D.; Weix, D. J.; Katz, T. J. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 3671-3678.

¹⁴¹ Hörcher, U.; Schwenner, E.; Franck, B. *Liebigs Ann. Chem.* **1986**, *1986*, 1765-1771.

¹⁴² Cox, A. L.; Johnston, J. N. *Org. Lett.* **2001**, *3*, 3695-3697.

La quinone **185** a ensuite été réduite en hydroquinone **186** par traitement avec du bisulfite de sodium (Schéma 72).¹⁴³ La conversion est quantitative, mais l'hydroquinone formée est instable, puisqu'elle se réoxyde très rapidement. Après traitement en boîte à gants, l'hydroquinone **186** est immédiatement engagée dans l'étape suivante de lactonisation catalysée par l'acide *para*-toluènesulfonique. Cette étape, qui consiste à éliminer de l'éthanol au moyen d'un Dean-Stark, a dû être réalisée en présence d'acétone car l'hydroquinone **186** n'est pas soluble dans le toluène. Au cours de cette thèse, nous avons optimisé la réaction en modifiant les proportions d'acétone et de toluène ainsi que le temps de réaction. Le rendement de cette étape qui était jusque-là assez faible (de l'ordre de 40 %) a été amélioré à 60 %.

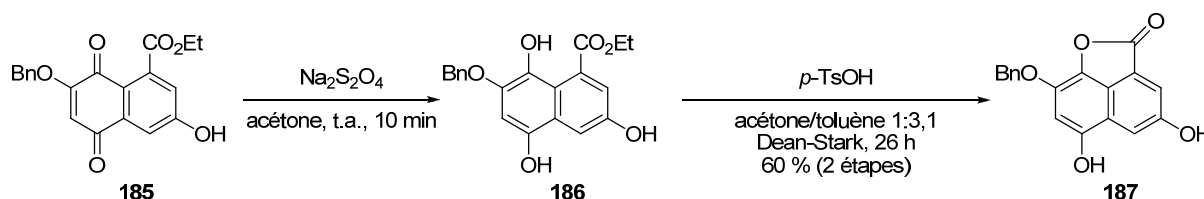


Schéma 72

La régiosélectivité de la réaction de Diels-Alder et celle de l'introduction du groupement benzyloxy ont été confirmées par la structure obtenue par diffraction des rayons X de la naphtolactone **187** (réalisée par le Dr L. Toupet, Université de Rennes 1) (Figure 34).

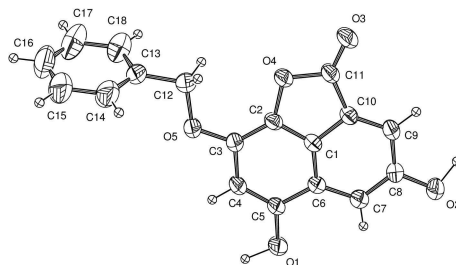


Figure 34

Le bis(phénol) **187** a ensuite été converti en bis(triflate) **188** en présence d'anhydride triflique dans la pyridine avec un rendement quantitatif (Schéma 73). Lors de cette thèse, la synthèse de ce composé a été effectuée à l'échelle de plusieurs grammes.

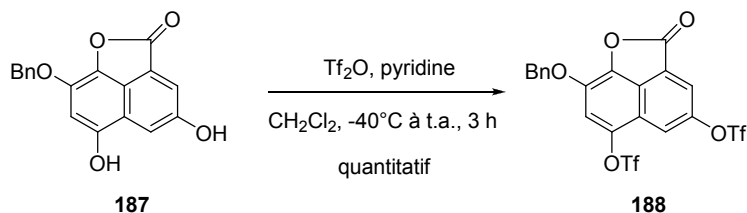


Schéma 73

¹⁴³ Brimble, M. A.; Brenstrum, T. J. *J. Chem. Soc., Perkin Trans., I* **2001**, 1624-1634.

Le bis(triflate) **188** a été couplé avec le bis(pinacol)borane en présence d'acétate de palladium, de 2-(dicyclohexylphosphino)biphényle et de *N*-éthyl-diisopropylamine.^{144,145,146} Le bis(boronate) **189** a ainsi été obtenu avec un rendement de 59 % (Schéma 74).

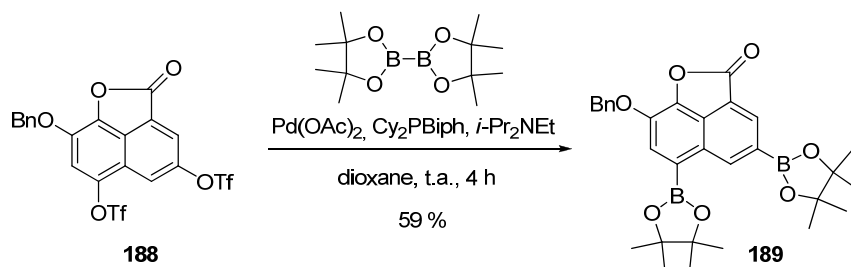


Schéma 74

III. Etude du double couplage

Les travaux décrits dans ce paragraphe ont été réalisés par les Docteurs M. Desage-El Murr, S. Nowaczyk, C. Billaud et C. Willis.

La synthèse de dérivés pulviniques par couplage a été décrite dans la partie bibliographique du chapitre précédent. Les conditions mises au point ont été utilisées pour synthétiser, tout d'abord, un analogue de la norbadione A dans le but de montrer la faisabilité de la voie envisagée pour synthétiser le produit naturel.

III.1. Synthèse d'un analogue de la norbadione A

Avant de commencer la synthèse de la norbadione A, un composé bis(pulvinique) a été synthétisé. Pour cela, le naphthalène bis(boronate) **191** a été préparé en deux étapes à partir du 1,7-dihydroxynaphtalène **190** (Schéma 75). Le traitement de celui-ci par de l'anhydride triflique dans la pyridine a permis d'obtenir le bis(triflate) **78**,⁸² qui a ensuite été converti en bis(boronate) **191** avec 45 % de rendement par un couplage de Suzuki catalysé par le [1,1'-bis(diphényl-phosphino)ferrocène]dichloropalladium(II).¹⁴⁷

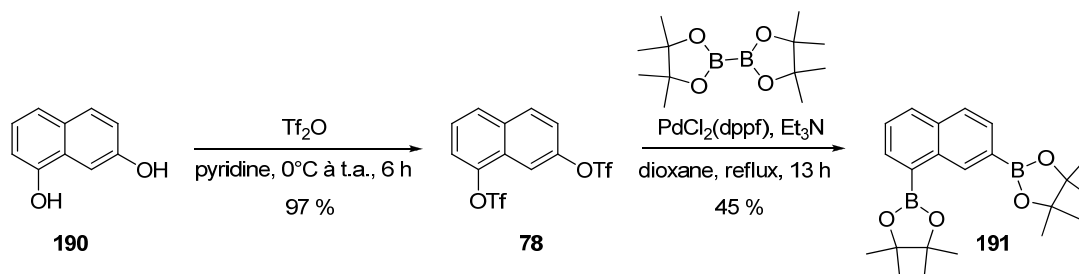


Schéma 75

¹⁴⁴ Ishiyama, T.; Murata, M.; Miyaura, N. *J. Org. Chem.* **1995**, 60, 7508-7510.

¹⁴⁵ Ishiyama, T.; Itoh, Y.; Kitano, T.; Miyaura, N. *Tetrahedron Lett.* **1997**, 38, 3447-3450.

¹⁴⁶ Baudoin, O.; Guenard, D.; Gueritte, F. *J. Org. Chem.* **2000**, 65, 9268-9271.

¹⁴⁷ Murata, M.; Oyama, T.; Watanabe, S.; Masuda, Y. *J. Org. Chem.* **2000**, 65, 164-168.

Le bis(boronate) **191** a ensuite été engagé dans un second couplage de Suzuki-Miyaura avec la partie sud **164a** et **164b** dont la synthèse a été décrite dans le chapitre 3. La réaction a été réalisée en présence de dichlorobis(triphényl)palladium au reflux d'un mélange THF/ Na_2CO_3 .¹⁴⁸ Les produits de couplage **192a** et **192b** ont ainsi été obtenus avec des rendements de 58 % et 68 % (Schéma 76).¹²⁹

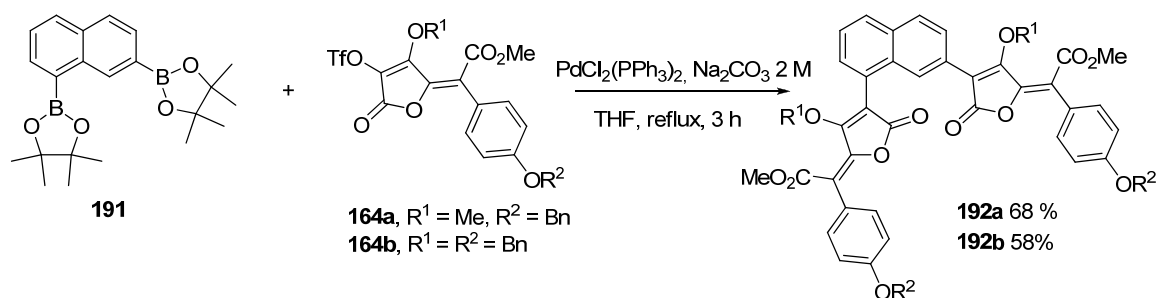


Schéma 76

Ces premiers résultats encourageants obtenus sur un composé modèle, ont permis d'envisager l'application de ces conditions à la synthèse de la norbadione A.

III.2. Vers la synthèse de la norbadione A

Des essais de couplages ont été réalisés entre la partie nord **189** et la partie sud **164a** ou **164b** dans les mêmes conditions que précédemment (Schéma 77). Cependant, la norbadione A protégée n'a pas été obtenue.

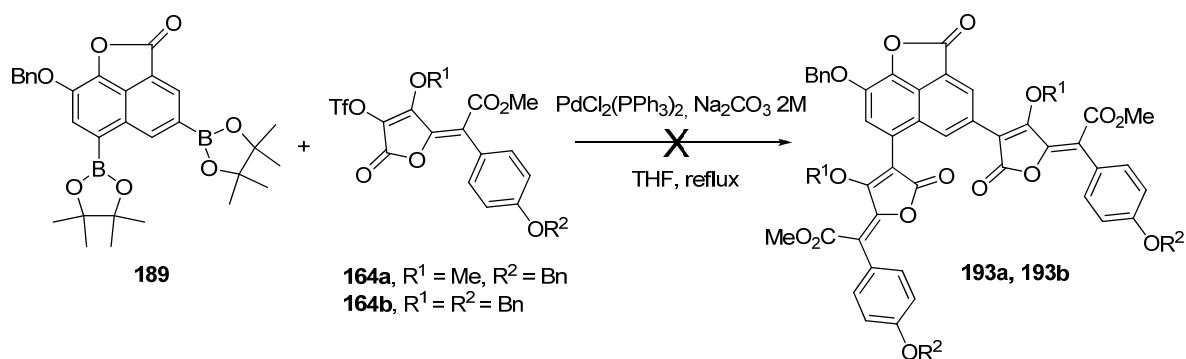


Schéma 77

De ce fait, plusieurs paramètres ont été modifiés : la nature de la base (K_2CO_3 , K_3PO_4 , $\text{Ba}(\text{OH})_2$, TBAF, EtNBn_3Cl), le catalyseur ($\text{PdCl}_2(\text{dppf})$, $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$, $\text{Pd}(\text{OAc})_2$), le solvant (toluène, toluène/eau, dioxane, dioxane/eau), la température ; dans certain cas, un additif a été ajouté (CsF , Ag_2O , dppf , Cy_2PBip). Toutefois, ces modifications n'ont pas permis d'obtenir le produit de couplage attendu. Il semble que le diboronate **189** soit moins réactif que son analogue **191**. Ne réagissant pas, la lactone **189** se dégrade ensuite au cours de la réaction.

¹⁴⁸ Occhiato, E. G.; Trabocchi, A.; Guarna, A. *J. Org. Chem.* **2001**, 66, 2459-2465.

Après analyse de ces résultats, il a été envisagé de synthétiser une partie nord bis(stannylée) **194** à partir du bis(triflate) **188** (Schéma 78). La liste des conditions testées ne sera pas détaillée dans ce mémoire. Le meilleur rendement obtenu est de l'ordre de 20 % en présence de bis(triméthyl)distannane, de tétrakis(triphénylphosphine)palladium, de triphénylphosphine et de chlorure de lithium. En effet, dans la plupart des conditions testées, une dégradation du composé **188** et l'obtention du composé monostannylé ou monoréduit ont été observées.

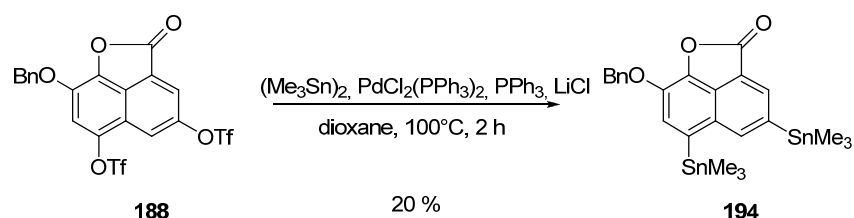


Schéma 78

Ces résultats n'étant pas satisfaisants, des essais de métallation de la partie sud ont été réalisés (Schéma 79). Cependant les essais de borylation et de stannylation n'ont pas conduit aux composés attendus.

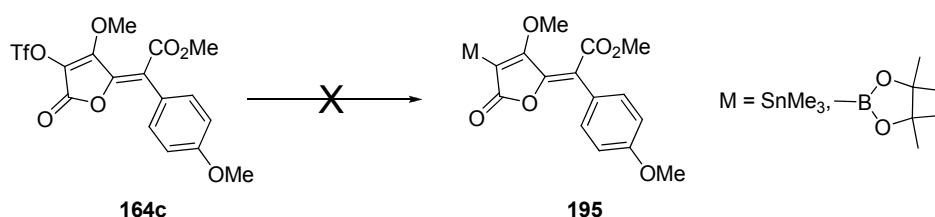


Schéma 79

En résumé, un composé analogue de la norbadione A a été préparé grâce à un double couplage de Suzuki-Miyaura. Toutefois, les essais de couplages avec une partie nord fonctionnalisée n'ont pas donné les résultats escomptés. Ces échecs ont été attribués au caractère électro-attracteur du carbonyle de la fonction lactone accolée au naphthalène auquel sont déjà liées deux fonctions boronates électro-attractrices. En effet, la présence du groupement carbonyle rendrait les entités borées moins nucléophiles et défavoriserait le couplage.

Compte tenu de ces résultats, plusieurs voies de synthèse ont été envisagées. Deux d'entre elles seront détaillées dans le paragraphe suivant.

IV. Nouvelles voies de synthèses envisagées

Deux voies de synthèses ont été envisagées à partir d'un précurseur commun, le bis(triflate) **188**, dont la synthèse a été décrite précédemment (Schéma 80).

La norbadione A étant apparentée structurellement aux acides pulviniques, nous avons tout d'abord envisagé de synthétiser ce composé en utilisant la méthodologie développée dans les chapitres 2 et 3 (voie a). Ainsi, la norbadione A pourrait être obtenue par alkyldénation d'un composé bis(tétronique) **196**. Ce composé pourrait être obtenu à partir du bis(ester) **197** préparé par couplage palladié à partir du bis(triflate) **188**.

Il est à noter que la préparation d'un dérivé naphthalènebis(tétronique) a été décrite dans le chapitre 2 par une séquence analogue.

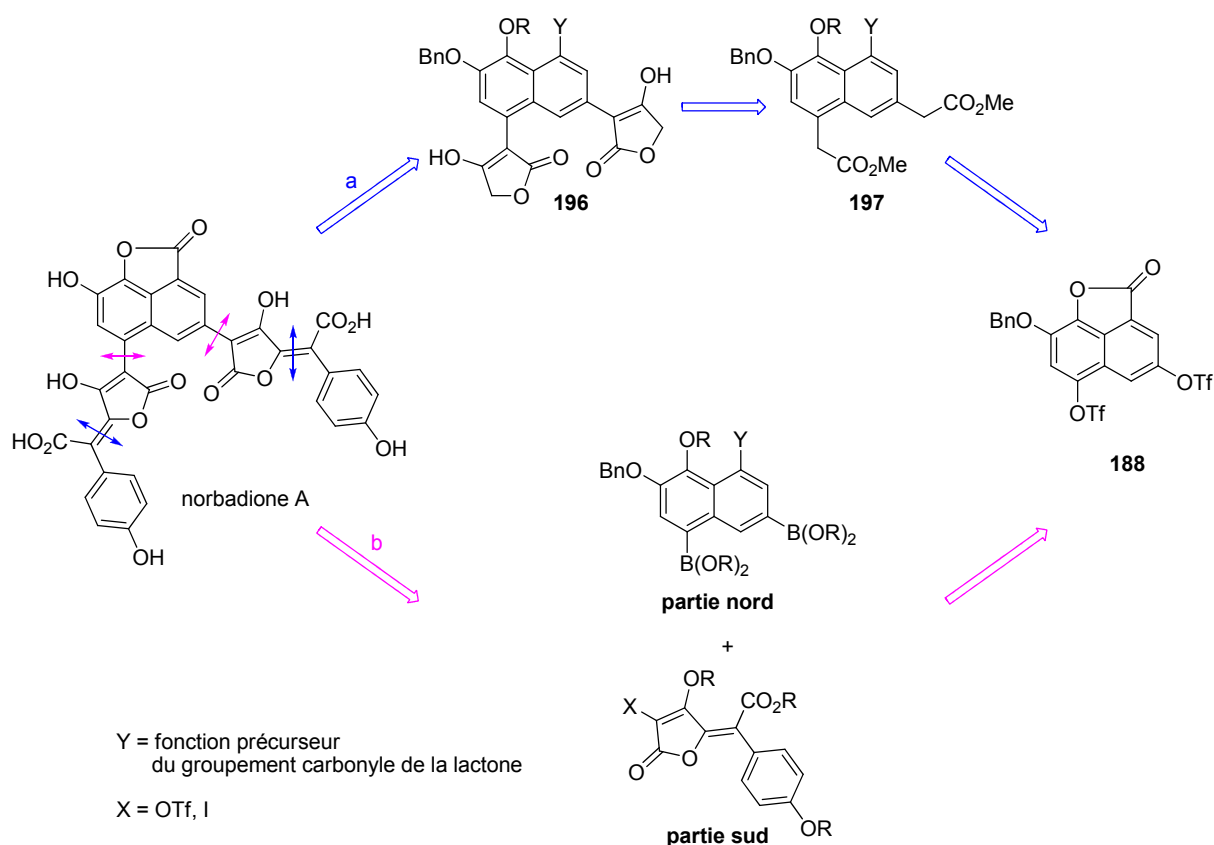


Schéma 80

D'autre part, il nous semblait judicieux de modifier la partie nord utilisée précédemment de manière adéquate afin de rendre le bis(boronate) plus nucléophile (voie b). Pour cela, il a été envisagé de masquer la fonction lactone avant de réaliser l'étape de couplage de Suzuki-Miyaura avec la partie sud. Dans le paragraphe suivant, les résultats obtenus selon les voies a et b seront décrits successivement.

V. Synthèse totale de la norbadione A

V.1. Avancement de la synthèse selon la voie a

La synthèse selon la voie a consiste à construire les motifs acides pulviniques en plusieurs étapes. Pour cela, nous avons souhaité appliquer la méthodologie développée dans le chapitre 3 concernant la synthèse d'acides pulviniques à la synthèse de la norbadione A.

La séquence réactionnelle mise au point pour la synthèse d'acides pulviniques implique l'utilisation d'une base, ce qui est incompatible avec la présence d'une fonction lactone. Il est donc indispensable de masquer celle-ci afin de la rendre inerte vis-à-vis des réactifs utilisés pour la synthèse des motifs acides tétroniques ainsi que pour la formation de branches pulviniques. Avant de commencer la synthèse de la norbadione A, nous avons donc préalablement étudié les étapes d'ouverture et de fermeture d'une fonction lactone sur un composé modèle.

V.1.1 Mise au point des conditions d'ouverture et de fermeture de la lactone

Le composé modèle a été préparé à partir du naphtolactame **198** commercial (Schéma 81). Le naphtolactame est tout d'abord hydrolysé par traitement avec de l'hydroxyde de sodium puis l'amine est convertie en sel de diazonium par traitement par du nitrite de sodium. Finalement, un traitement en milieu acide permet d'hydrolyser le sel et de former la lactone **199** avec un rendement de 75 %.¹⁴⁹

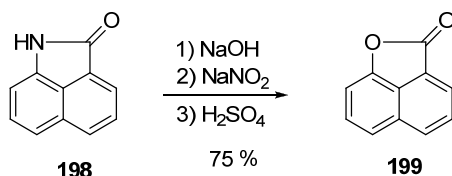


Schéma 81

La naphtolactone **199** a ensuite été ouverte, dans les conditions décrites par Clayden,¹⁵⁰ c'est-à-dire par réaction avec un équivalent de LDA, pour conduire à l'amide **200**, avec un rendement de 64 % (Schéma 82). La fonction phénol a ensuite été protégée sous forme d'éther silylé pour conduire au composé **201** avec un rendement de 80 %.¹⁵¹

¹⁴⁹ Elliger, C. A. *Org. Prep. Proced. Int.* **1985**, 17, 419-422.

¹⁵⁰ Clayden, J.; Frampton, C. S.; McCarthy, C.; Westlund, N. *Tetrahedron* **1999**, 55, 14161-14184.

¹⁵¹ Dai, W.-M.; Yeung, K. K. Y.; Liu, J.-T.; Zhang, Y.; Williams, I. D. *Org. Lett.* **2002**, 4, 1615-1618.

Ensuite, la reformation de la lactone a été testée. Au reflux de l'acide acétique, le déprotection du groupement *tert*-butyldiméthylsilyle est lente et la conversion de **201** en naphtolactone est de 70 % après 60 heures. En revanche, l'amide **200** est converti quantitativement en naphtolactone **199** après une heure au reflux de l'acide acétique. Il sera donc préférable de déprotéger la fonction phénol avant de refermer la lactone.

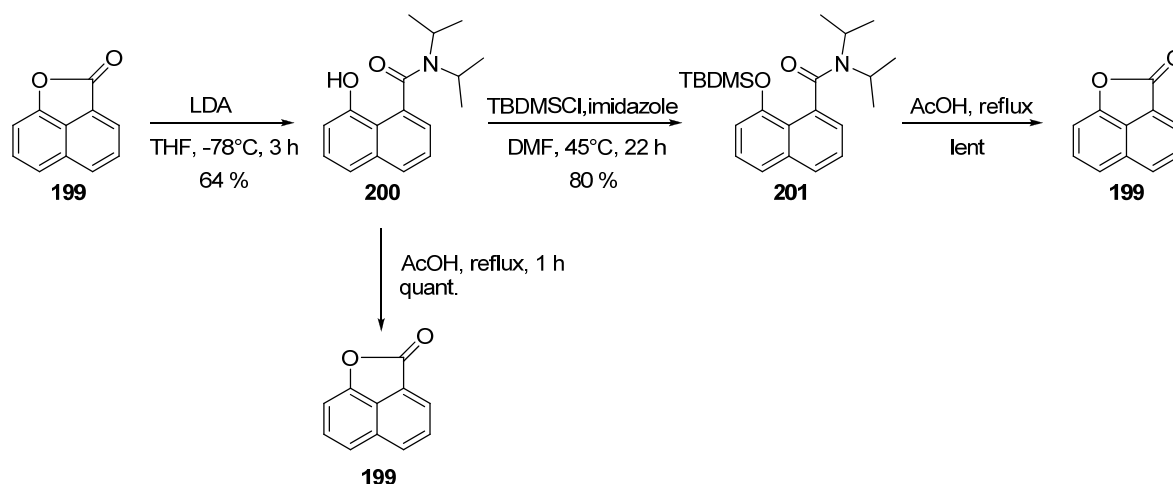


Schéma 82

En parallèle, l'ouverture de la naphtolactone **199** a été réalisée par une amine, par analogie avec les travaux publiés par Smith.¹⁵² En présence d'un équivalent de pyrrolidine, le composé **199** a été converti instantanément en amide **202**, avec un rendement quantitatif (Schéma 83).

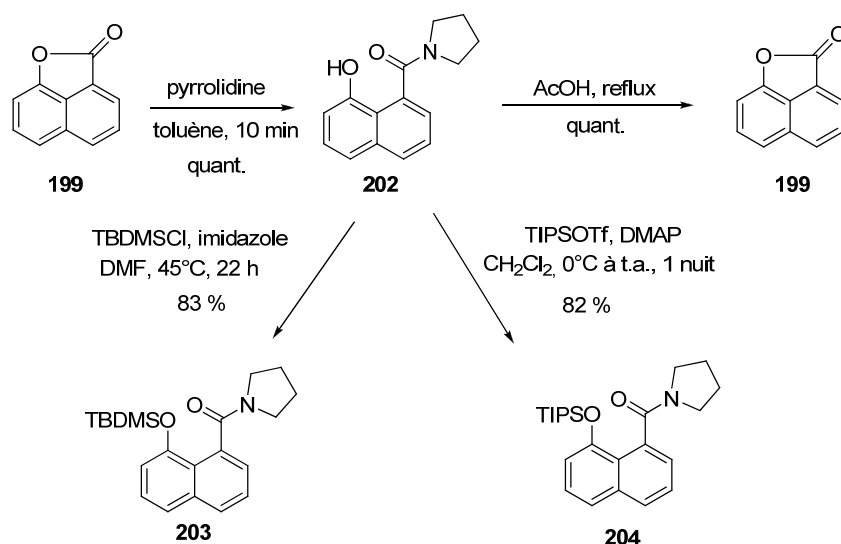


Schéma 83

Ce résultat étant très satisfaisant et les conditions opératoires étant plus simples, nous avons choisi de poursuivre l'étude en utilisant ces conditions.

¹⁵² Packer, R. J.; Smith, D. C. C. *J. Chem. Soc., C* **1967**, 2194-2201.

Deux groupements protecteurs ont été testés pour masquer la fonction phénol sous forme d'éther silylé. Le groupement TBDMS a été introduit en présence de chlorure de *tert*-butyldiméthylsilyle et d'imidazole dans le DMF pour conduire au dérivé silylé **203** avec un rendement de 83 %. Le traitement du phénol **202** par du triflate de triisopropylsilyle en présence de DMAP dans le dichlorométhane¹⁵³ a permis d'obtenir l'éther silylé **204** avec un rendement de 82 %. D'autre part, la lactonisation de l'amide **202** en lactone **199** a été réalisée au reflux de l'acide acétique avec un rendement quantitatif.

Les essais réalisés sur des composés modèles nous ont donc permis de développer une méthodologie pour protéger la lactone ; celle-ci consiste à l'ouvrir par une amine et à masquer la fonction phénol sous forme d'éther silylé.

V.1.2 Ouverture de la lactone fonctionnalisée

Après avoir mis au point l'ouverture de la lactone sur un composé modèle, la lactone **188** a été traitée par un équivalent de pyrrolidine pour conduire à l'amide **205** (Schéma 84). Toutefois, le produit brut contient une trace de quinone **206**. Le mélange ainsi obtenu a ensuite été traité par du chlorure de *tert*-butyldiméthylsilyle et de l'imidazole dans le DMF. Cependant, le produit attendu n'a été détecté dans le brut réactionnel. En effet, dans ces conditions, le phénol **205** a été complètement converti en quinone **206**. Le proton éthylénique (en position 3) de cette quinone est observé à $\delta = 6,54$ ppm en RMN ¹H (acétone-d₆).

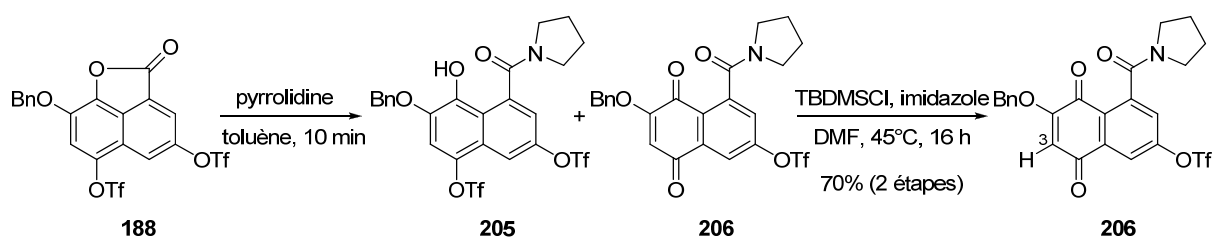


Schéma 84

Afin de s'affranchir de ce problème d'oxydation, il nous a donc semblé plus judicieux de transformer tout d'abord le composé bis(triflate) **188** en bis(ester) et d'ouvrir la lactone ultérieurement.

¹⁵³ Tietze, L. F.; Brasche, G.; Grube, A.; Böhnke, N.; Stadler, C. *Chem. Eur. J.* **2007**, *13*, 8543-8563.

Pour cela, la méthode de Musco et Santi a été à nouveau utilisée.⁸⁰ Ainsi, le bis(triflate) **188** a été couplé avec le dérivé silylé **76** en présence de tétrakis(triphénylphosphine)palladium pour donner le bis(ester) **207** avec un rendement de 62 % (Schéma 85). En RMN ¹H (acétone-d₆), les deux singulets correspondant aux protons méthyléniques en alpha des esters sont observés à $\delta = 4,04$ ppm et $\delta = 4,11$ ppm.

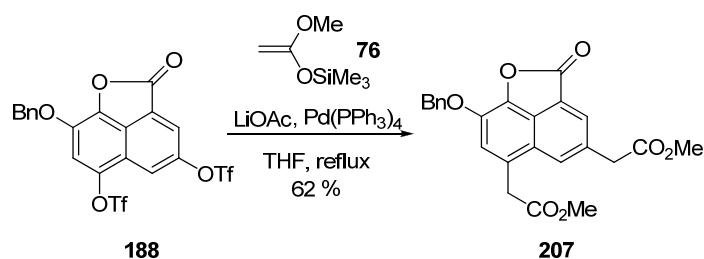


Schéma 85

Ensuite, l'ouverture de la lactone **207** par la pyrrolidine dans les conditions décrites précédemment a permis d'obtenir l'amide **208** avec un rendement de 70 % (Schéma 86). La fonction phénol a alors été protégée avec un groupement triisopropylsilyle et non avec un groupement *tert*-butyldiméthylsilyle. En effet, dans une expérience complémentaire, nous avons observé que le groupement *tert*-butyldiméthylsilyle du composé modèle **203** ne résistait pas lors du traitement de ce dérivé par le *tert*-butylate de potassium à reflux dans le THF. De ce fait, nous avons souhaité protéger la fonction phénol par un groupement silylé plus stable en milieu basique. Le traitement du phénol **208** par du triflate de triisopropylsilyle en présence de DMAP conduit à l'éther silylé **209** avec un rendement de 80 %. Les protons méthyléniques en alpha des esters sont observés à $\delta = 3,79$ ppm et $\delta = 4,04$ ppm en RMN ¹H dans l'acétone-d₆.

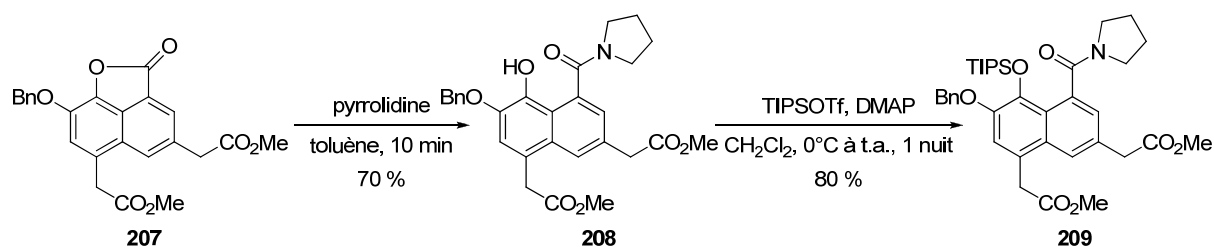


Schéma 86

L'obtention du bis(ester) **209**, nous a permis d'envisager la synthèse de l'acide bis(tétronique) correspondant.

V.1.3 Accès à l'intermédiaire bis(tétronique)

La formation d'acides tétroniques à partir d'esters ou de bis(esters) a été décrite dans le chapitre 2. Les mêmes conditions ont été utilisées pour convertir le bis(ester) fonctionnalisé **209** en dérivé bis(tétronique) **210** (Schéma 87). Ainsi, la réaction de transestérification suivie d'une condensation de Dieckmann en présence de glycolate de méthyle et de *tert*-butylate de potassium a conduit au composé bis(tétronique) **210** attendu. On note en RMN ^1H les signaux caractéristiques des protons méthyléniques des motifs acides tétroniques ($\delta = 4,80$ ppm et $4,85$ ppm).

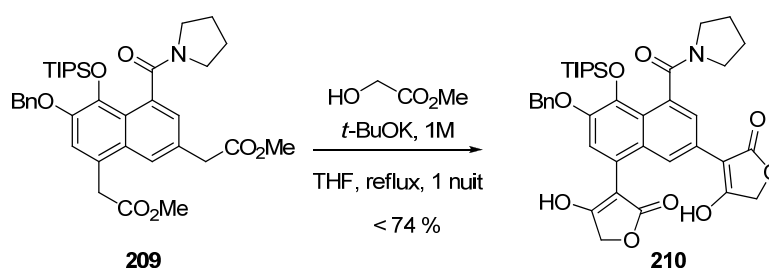


Schéma 87

Avant de réaliser l'alkylidénation sur le composé **210**, nous l'avons testée sur un composé modèle.

V.1.4 Réaction d'alkylidénation sur un composé modèle

Les essais ont été réalisés sur le composé bis(tétronique) **80** (Schéma 88). Ce composé étant très peu soluble dans la plupart des solvants organiques, la formation du tétra-anion s'est avérée difficile. Cependant, une solubilisation préalable du composé **80** dans le DMPU permet de générer le dérivé lithié dans des conditions normales. L'addition du tétraanion ainsi formé sur un cétoester commercial, le benzoylformiate de méthyle, a conduit au composé attendu **211** sous forme d'un mélange de plusieurs diastéréoisomères avec un rendement non optimisé de 50 % de rendement.

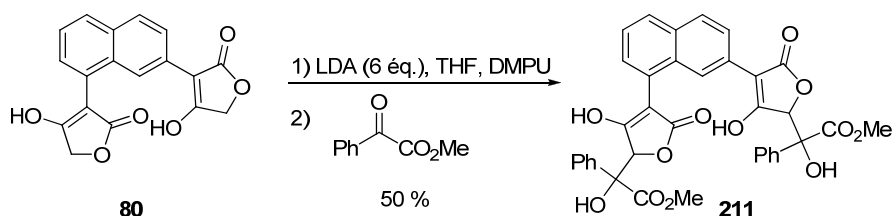


Schéma 88

La déshydratation du mélange de diastéréoisomères **211** en présence d'anhydride trifluoroacétique et de pyridine a conduit à un produit brut complexe contenant le produit attendu **212** sous forme de plusieurs isomères (Schéma 89). Une irradiation sous UV aurait dû permettre d'obtenir uniquement le composé **213** de géométrie *E*. Cependant, le produit d'addition **212** n'est pas parfaitement soluble dans le toluène, et l'irradiation dans ce cas a entraîné la dégradation du produit de départ.

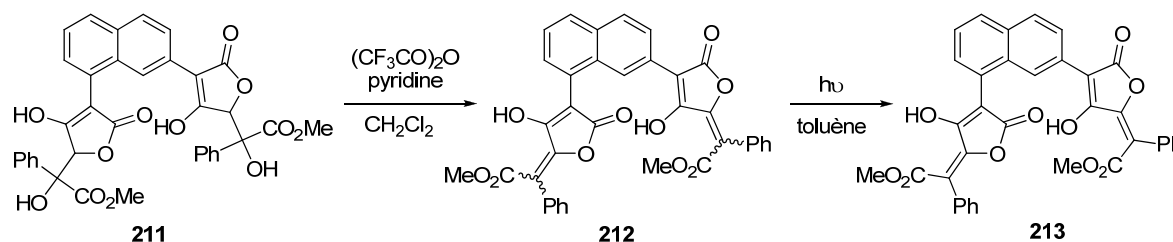


Schéma 89

Par manque de temps, ces dernières étapes n'ont pas été optimisées et les étapes d'alkylidénation sur le composé bis(tétronique) fonctionnalisé **210** n'ont pas été effectuées.

V.2. Synthèse selon la voie b

La synthèse selon la voie b consiste à modifier la partie naphthalénique afin de masquer le caractère électro-attracteur de la lactone et à réaliser le couplage de Suzuki-Miyaura entre les parties nord et sud.

V.2.1 Couplage avec une partie sud comportant un groupement triflate¹⁵⁴

Les étapes décrites dans ce paragraphe ont été réalisées par le Dr Yann Bourdreux au cours d'un stage post-doctoral.

Avant de réaliser le couplage de Suzuki-Miyaura, il était nécessaire de masquer la fonction lactone. Ayant précédemment développé une méthode efficace d'ouverture-fermeture de la lactone, nous avons donc choisi de masquer la fonction lactone sous forme d'amide.

¹⁵⁴ Bourdreux, Y.; Nowaczyk, S.; Billaud, C.; Mallinger, A.; Willis, C.; Desage-El Murr, M.; Toupet, L.; Lion, C.; Le Gall, T.; Mioskowski, C. *J. Org. Chem.* **2008**, 73, 22-26.

En effet, avec ce type de protection, le groupement carbonyle ne serait plus dans le plan du naphthalène à cause des interactions stériques entre les fonctions phénol et amide (Figure 35). La conjugaison du système serait ainsi réduite et les entités borées seraient rendues plus nucléophiles. Cette modification devrait ainsi favoriser le couplage de Suzuki-Miyaura.

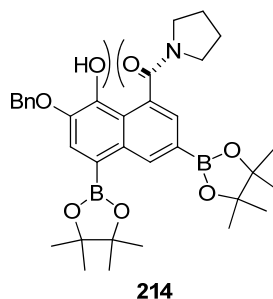


Figure 35

Le bis(boronate) **189** a donc été traité par un équivalent de pyrrolidine pour former l'amide **214** (Schéma 90), qui n'a pas été isolé et a été engagé directement dans la réaction de couplage avec la partie sud **164a** en présence de dichlorobis(triphénylphosphine)palladium au reflux d'un mélange THF/Na₂CO₃ 2 M. Dans ces conditions, le produit de couplage **215** a été obtenu avec un rendement de 58 %. Ainsi, ces conditions ont permis de régler le problème de réactivité observé lors de la réaction de couplage en présence de la lactone et l'hypothèse postulée semble justifiée.

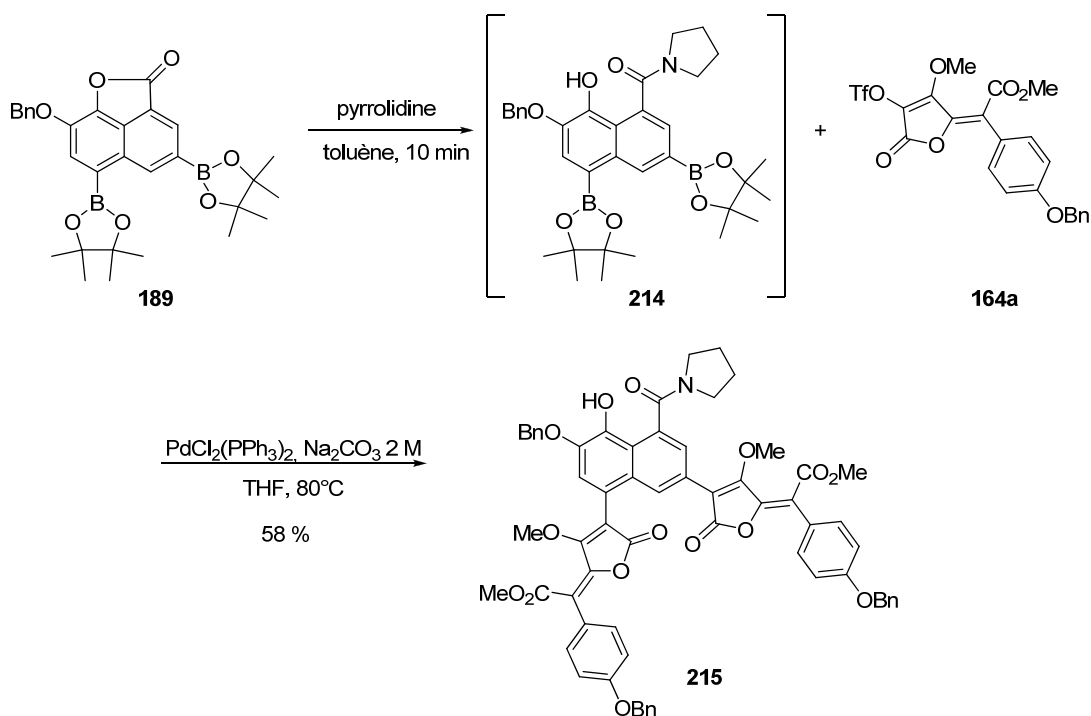


Schéma 90

A ce stade de la synthèse, il restait à refermer la lactone et déprotéger les fonctions phénols, énols et les acides carboxyliques pour finir la synthèse de la norbadione A. Dans un premier temps, la lactone **215** a été régénérée avec un rendement de 74 % par simple chauffage au reflux de l'acide acétique (Schéma 91).

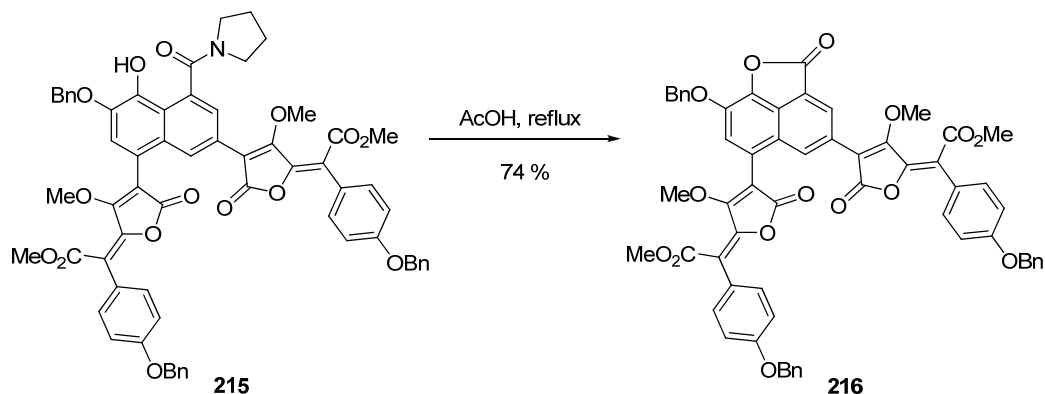


Schéma 91

En revanche, le clivage des groupements protecteurs s'est avéré plus difficile. Des essais de déprotection ont été réalisés préalablement sur le dérivé perméthylé de la norbadione A **217**, préparé à partir du produit naturel dans les conditions décrites par Gill.² Le composé **217** a été traité avec 14 équivalents d'iodure de triméthylsilyle (Schéma 92). Après 11 jours à 55°C, deux composés, la norbadione A ainsi que le dérivé **218**, ont été obtenus, dans un rapport 50/50. Les deux composés n'ont pas été séparés par chromatographie. En RMN ¹H, on observe la présence d'un singulet à $\delta = 4,20$ ppm correspondant au groupement méthoxy lié au naphthalène du composé **218**.

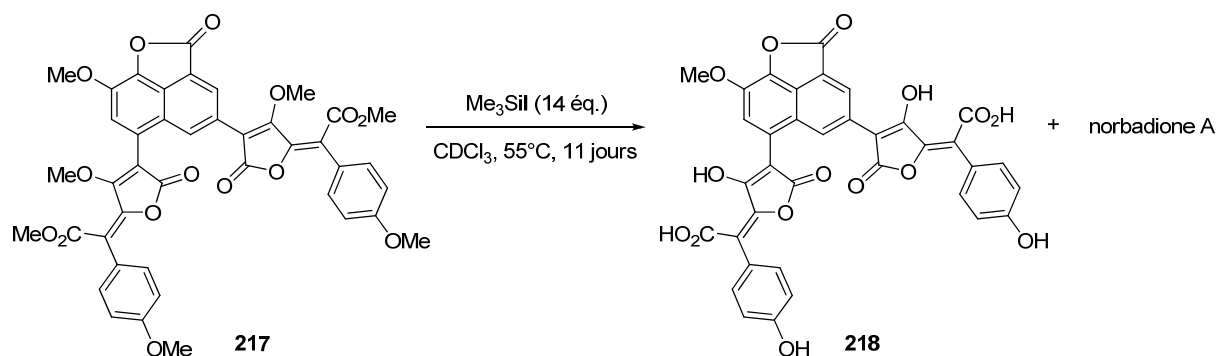


Schéma 92

Le dérivé perméthylé **217** étant stable dans ces conditions, le produit de synthèse **216** a été placé dans les mêmes conditions. Après 11 jours, la réaction a été traitée avec du méthanol. Une chromatographie en phase inverse puis plusieurs précipitations successives ont permis d'isoler la norbadione A avec 28 % de rendement (Schéma 93). La première synthèse totale de la norbadione A a ainsi été réalisée.

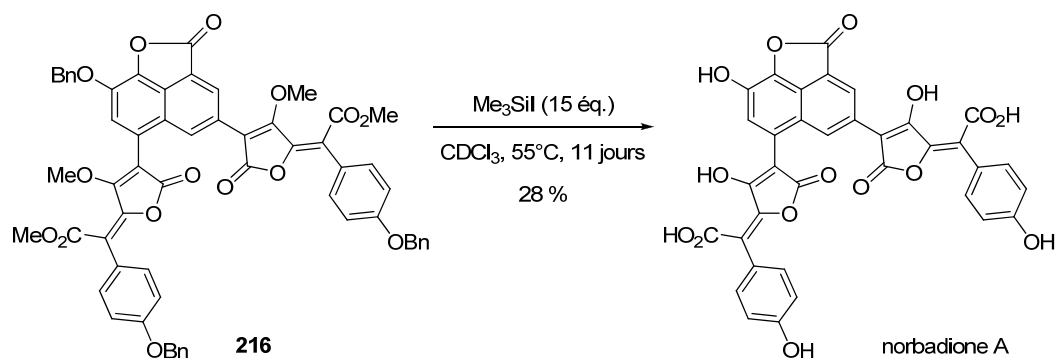
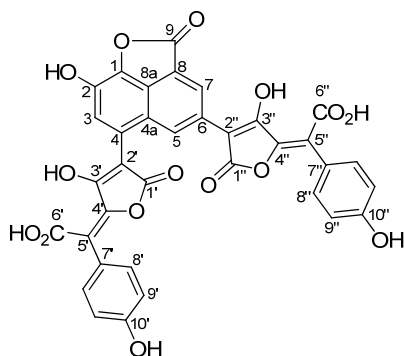


Schéma 93

Les données spectroscopiques de la norbadione A synthétisée sont identiques à celles de la norbadione A isolée par Steglich et Gill, décrites dans la littérature.^{1,2} Le Tableau 9 indique les déplacements chimiques du produit naturel et du produit synthétisé.



RMN ^1H	Intensité	δ (ppm)	
		norbadione A synthétique (400 MHz, acétone- d_6)	norbadione A naturelle ² (100 MHz, acétone- d_6 + D_2O)
H-9' ou H-9''	2 H	6,92 (d) ; $J = 8,6$ Hz	6,90 (d) ; $J = 8,8$ Hz
H-9' ou H-9''	2 H	6,94 (d) ; $J = 8,6$ Hz	6,92 (d) ; $J = 8,8$ Hz
H-8' ou H-8''	2 H	7,33 (d) ; $J = 8,6$ Hz	7,32 (d) ; $J = 8,8$ Hz
H-8' ou H-8''	2 H	7,38 (d) ; $J = 8,6$ Hz	7,37 (d) ; $J = 8,8$ Hz
H-3	1 H	7,57 (s)	7,56 (s)
H-7	1 H	8,91 (d) ; $J = 1,0$ Hz	8,92 (d) ; $J = 1,0$ Hz
H-5	1 H	9,06 (d) ; $J = 1,0$ Hz	9,08 (d) ; $J = 1,0$ Hz
RMN ^{13}C		norbadione A synthétique (100 MHz, acétone- d_6)	norbadione A naturelle ² (25 MHz, acétone- d_6)
C-2'		103,4	103,7
C-2''		103,6	103,7
C-9' ; C-9''		115,4 ; 115,5	115,5
C-5' ; C-5''		118,4 ; 118,5	118,6
C-6 ou C-8		120,6	120,5
C-1		124,0	123,8
C-4		124,4	124,3
C-7' ; C-7''		125,0 ; 125,1	124,8
C-3		126,5	126,6
C-7		126,6	126,6
C-6 ou C-8		129,7	129,3
C-8a		131,0	131,0
C-5		131,9	131,9
C-8' , C-8''		132,59 ; 132,62	132,6
C-4a		133,7	133,6
C-2		137,8	138,1
C-4' ; C-4''		154,3 ; 154,6	154,0 ; 154,4
C-10' ; C-10''		158,46 ; 158,54	158,5
C-3' ; C-3''		163,3 ; 163,4	162,6 ; 163,2
C-1' ; C-1''		166,87 ; 166,92	166,7 ; 166,8
C-9		167,1	167,2
C-6' ; C-6''		173,7 ; 173,9	173,3 ; 174,2

Tableau 9

Au départ, nous avons fait l'hypothèse que le couplage entre la partie nord bis(boronate) comportant une lactone et deux équivalents de partie Sud ne fonctionnait pas du fait de la présence de groupement attracteur sur le noyau naphthalène. Le fait que le couplage ait été réalisé avec succès lorsque la fonction lactone est masquée sous forme d'amide justifie l'hypothèse émise. La stratégie utilisant un double couplage de Suzuki a donc finalement permis de décrire la première synthèse totale de la norbadione A. La synthèse a été effectuée en 10 étapes avec un rendement global de 1,5 % à partir du dioxovalérate d'éthyle commercial.

V.2.2 Couplage avec une partie sud iodée

Le rendement de la dernière étape permettant de cliver les groupements protecteurs étant insatisfaisant, nous avons souhaité effectuer le couplage avec une partie sud complètement benzylée. En effet, il a été décrit précédemment que la déprotection par hydrogénolyse de groupements benzyloxy présents sur des acides pulviques protégés s'effectue de manière efficace et sans réduire les doubles liaisons.¹³¹

Plusieurs essais de couplage ont été réalisés avec la partie nord **189** et la partie sud iodée **170a**, dont la synthèse a été décrite dans le chapitre 3, en utilisant la même stratégie que précédemment, c'est-à-dire en ajoutant préalablement un équivalent de pyrrolidine (Schéma 94).

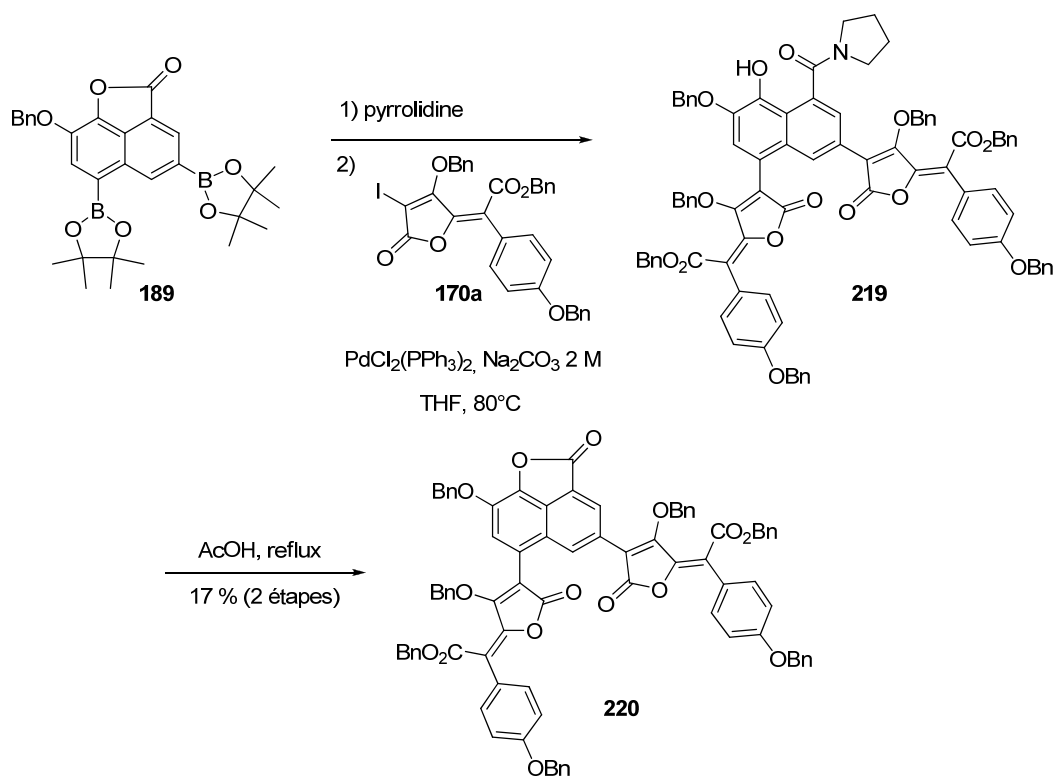


Schéma 94

Des essais de purification de l'amide **219** se sont révélés délicats. De ce fait, nous avons réalisé uniquement une simple filtration du brut réactionnel avant de réaliser la fermeture de la fonction lactone.

Le premier test de couplage, réalisé en 3 heures à 80°C, a conduit après traitement en milieu acide à la lactone **220**, avec un rendement de 17 %. L'analyse de la RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) de la norbadione A protégée **220** indique la présence des quatorze protons benzyliques entre 4,75 et 5,64 ppm. Un produit de monocouplage a été également identifié dans le produit brut réactionnel. De ce fait, nous avons augmenté le temps de réaction lors du couplage, mais ce paramètre n'a pas permis d'améliorer le rendement. En effet, le produit brut obtenu est plus complexe. Des études complémentaires devront être réalisées afin d'améliorer cette étape.

VI. Conclusion

Des résultats antérieurs avaient montré que le couplage entre une partie nord fonctionalisée et deux parties sud ne permettait pas d'obtenir un précurseur avancé de la norbadione A, alors que la synthèse d'un composé analogue avait été réalisée précédemment.

De ce fait, deux voies faisant appel à un précurseur commun ont été envisagées.

La première voie consistait à utiliser la nouvelle méthodologie de synthèse d'acide pulvinique mise au point au cours de cette thèse, en construisant les deux motifs pulviniques en plusieurs étapes. Les travaux réalisés nous ont permis de préparer un intermédiaire avancé comportant les deux motifs acides tétroniques. Une étape d'alkylidénation pourrait permettre de terminer la synthèse.

La deuxième voie envisagée consistait à modifier la partie nord bis(boronate) de manière à rendre les entités borées plus nucléophiles et de ce fait, à favoriser le couplage entre la partie naphthalénique et les deux parties sud. Cette stratégie a été réalisée en masquant la lactone sous forme d'amide. Dans ce cas, le couplage de Suzuki-Miyaura a conduit au produit de couplage et a permis de réaliser la première synthèse totale de la norbadione A.

Cependant, l'étape de déprotection a été réalisée avec un rendement assez faible. Nous avons donc envisagé de synthétiser la norbadione A protégée uniquement par des groupements benzyles, de manière à pouvoir réaliser une étape de déprotection plus efficace en fin de synthèse. Des premiers résultats ont été obtenus, mais doivent être optimisés.

A partir de la norbadione A perbenzylée, il est envisagé de synthétiser une molécule apparentée, la badione A, qui est présente en faible quantité dans le bolet bai (Figure 36).

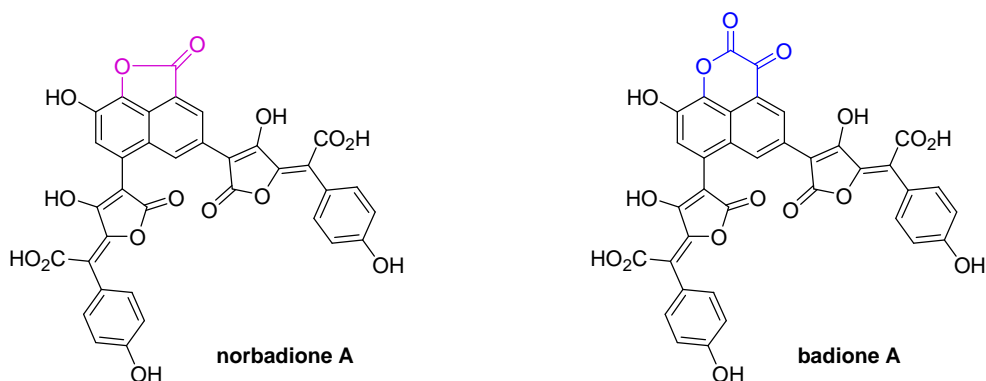


Figure 36

La badione A diffère de la norbadione A par la présence d'une fonction carbonyle supplémentaire dans l'hétérocycle lié au naphthalène. Cette fonction carbonyle pourrait être introduite en ouvrant la lactone par un réactif conduisant à une fonction acide masquée (Schéma 95). Une réaction de lactonisation permettrait ensuite d'accéder au cycle à 6 chaînons caractéristique de la badione A.

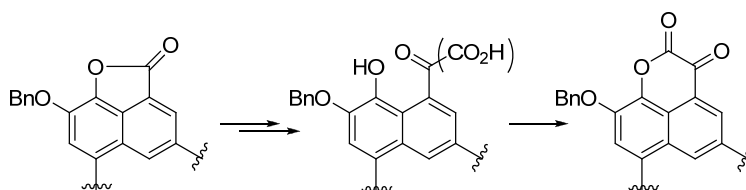


Schéma 95

Conclusion générale

Ce travail de thèse a été consacré à la synthèse de dérivés de l'acide tétronique et de l'acide pulvinique ainsi qu'à la synthèse totale de la norbadione A.

Tout d'abord, une méthode de synthèse rapide et efficace d'acides 3-aryltétroniques a été mise au point à partir d'arylacétates de méthyle et d'hydroxyesters. Le processus implique une réaction de transestérification et une condensation de Dieckmann *in situ*. La méthodologie développée a permis de synthétiser plusieurs dérivés de l'acide tétronique avec des rendements très satisfaisants et a également permis la synthèse d'un acide thiotétronique et d'acides tétramiques.

A partir d'un acide tétronique, nous avons développé une voie d'accès à des esters d'acides pulviniques en trois étapes avec des rendements satisfaisants. La synthèse mise au point permet de préparer des acides pulviniques symétriques ou dissymétriques. Trois produits naturels ont été synthétisés dont un pour la première fois. La méthodologie ainsi développée permet d'envisager la synthèse d'analogues d'acides pulviniques comportant d'une part, des groupements aromatiques variés et d'autre part, des motifs hétérocycliques de type acide thiotétronique ou tétramique.

Le caractère antioxydant et radioprotecteur des composés synthétisés sera prochainement évalué.

Dans le cadre de la synthèse de la norbadione A, deux voies de synthèse ont été explorées au cours de cette thèse. La première consistait à construire les deux branches pulviniques de la molécule en plusieurs étapes, en appliquant la méthodologie mise au point au cours de cette thèse. Les travaux réalisés nous ont permis de synthétiser un intermédiaire bis(tétronique). Afin de finaliser la synthèse selon cette voie, il reste à réaliser la double alkyldénation de ce composé.

La deuxième voie reposait sur un double couplage de Suzuki-Miyaura. En masquant la fonction lactone sous forme d'amide, le couplage entre les parties nord et sud a pu être réalisé et a permis de mener à bien la première synthèse totale de la norbadione A. Nous souhaitons améliorer la synthèse afin que celle-ci nous permette d'envisager la synthèse de la badione A, molécule apparentée à la norbadione A.

Partie expérimentale

Genéralités

Les expériences sensibles à l'humidité et/ou à l'air ont été réalisées dans des montages secs (flambés sous vide) sous atmosphère d'azote séché sur chlorure de calcium et gel de silice ou sous atmosphère d'argon.

Les solvants anhydres sont achetés ou préparés par distillation sous azote en présence de leurs agents de dessiccation respectifs (sodium/benzophénone pour le tétrahydrofurane et l'éther, et P_2O_5 pour le dichlorométhane).

Le glycolate de méthyle a été séché préalablement sur tamis en solution dans le THF ou dans le DMF pendant une nuit.

Les chlorydrates d'amines ont été séchés au dessiccateur sur P_2O_5 ou par dissolution dans du chloroforme suivie d'une évaporation sous vide de l'azéotrope chloroforme/eau.

Chromatographie

Chromatographie sur couche mince (CCM)

Les plaques utilisées sont de type Silice Merck 60 F-254, d'épaisseur 0.25 mm sur support de verre. Les révélations ont été effectuées par des rayonnements ultraviolets à 254 nm ou par pulvérisation de solutions éthanoliques à 5% d'acide phosphomolybdique.

Chromatographie sur colonne de gel de silice

Les chromatographies ont été réalisées sous pression d'azote en utilisant du gel de silice Merck (granulométrie 40-63 μm). Les éluants sont indiqués dans les modes opératoires.

Analyses

Résonance Magnétique Nucléaire (RMN)

Les spectres de RMN ont été enregistrés sur un spectromètre Bruker Advanced 400. Les fréquences de résonance sont de 400,13 MHz pour le proton, 100,61 MHz pour le carbone.

Les déplacements chimiques sont exprimés en partie par million (ppm) par rapport au solvant de référence.

Solvant	$\delta (^1\text{H})$ en ppm	$\delta (^{13}\text{C})$ en ppm
Acétone	2,05	29,84
Chloroforme	7,26	77,16
Méthanol	3,31	49,00
DMSO	2,50	39,52

La multiplicité des différents signaux sont indiquées à l'aide des abréviations suivantes : s (singulet), bs (singulet large), d (doublet), t (triplet), q (quadruplet), m (massif), dd (doublet de doublet)...

La numérotation utilisée pour l'attribution des différents signaux correspond à celle indiquée sur la structure du produit et ne suit pas nécessairement les règles de nomenclature.

L'attribution des spectres ^{13}C a été réalisée à l'aide d'HMBC et d'HSQC.

Spectre d'absorption Infrarouge (IR)

Les spectres ont été enregistrés sur un spectromètre PERKIN ELMER System 2000 FT-IR. Les échantillons liquides sont placés entre deux pastilles de NaCl. Une pastille de KBr est préparée pour les échantillons solides. Les nombres d'onde (ν) des bandes IR sont exprimés en cm^{-1} à leur maximum d'intensité.

Spectrométrie de masse (SM)

Les spectres ont été effectués sur un spectromètre MARINER ESI TOF (Perseptive Biosystems) en mode électrospray couplé au temps de vol (ESI-TOF).

Microanalyse et Masse Exacte

Ces analyses ont été effectuées par le Service de Microanalyse et le Service de Spectrométrie de Masse de l'Institut de Chimie des Substances Naturelles du CNRS à Gif-sur-Yvette.

Point de fusion

Les points de fusion ont été mesurés en capillaire avec un appareil Büchi B-540.

Les composés synthétisés selon les modes opératoires décrits dans la littérature et pour lesquels toutes les données spectrales sont mentionnées ne seront pas décrits dans cette partie.

La partie expérimentale est présentée en anglais pour permettre son exploitation directe dans les publications.

Abréviations

Ac: acetyl

Bn : benzyl

Bu : butyl

calcd: calculated

decomp: decomposition

DMAP: 4-(dimethylamino)pyridine

DMF: *N,N*-dimethylformamide

DMPU: 1,3-dimethyl-3,4,5,6-tetrahydro-2(1*H*)-pyrimidinone

DMSO: dimethylsulfoxide

eq.: equivalent

ESI-TOF: electrospray ionization time-of-flight

Et: ethyl

HRMS: high resolution mass spectrometry

IR: infrared

Lit.: literature

Me: methyl

min: minute(s)

mp: melting point

MS: mass spectrometry

NMR: nuclear magnetic resonance

Ph: phenyl

R_f: retention factor

THF: tetrahydrofuran

TLC: thin layer chromatography

UV: ultraviolet

General Procedures

Procedure A: Synthesis of tetronic acids in THF

To a solution of ester (1 eq.) and hydroxyester (1.2 eq.) in anhydrous and degassed THF was added a 1 M solution of potassium *tert*-butoxide (2.2 eq.) in THF. The suspension obtained was then refluxed under argon overnight. After cooling to room temperature, the reaction mixture was poured into cooled 1 M HCl. The aqueous phase was extracted with ethyl acetate and the combined organic layers were then washed with water and dried over Na₂SO₄. After filtration and concentration under vacuum, the residue was purified by column chromatography (silica gel, 200:1, then 95:5 containing 0.2% acetic acid CH₂Cl₂/MeOH), to give the corresponding tetronic acid.

Procedure B: Synthesis of tetronic acids in DMF

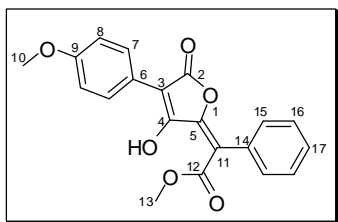
To a solution of ester (1 eq.) and hydroxyester (1.2 eq.) in DMF was added a 1 M solution of potassium *tert*-butoxide (2.2 eq.) in THF. The solution was stirred under argon at room temperature overnight. The reaction mixture was then poured into cooled 1 M HCl. The aqueous phase was extracted with ethyl acetate and the combined organic layers were then washed several times with water and dried over Na₂SO₄. After filtration and concentration under vacuum, the residue was purified by column chromatography (silica gel, 200:1, then 95:5 containing 0.2% acetic acid CH₂Cl₂/MeOH), to give the corresponding tetronic acid.

Procedure C: Synthesis of tetramic acids with an aminoester hydrochloride

To a solution of ester (1 eq.) and aminoester hydrochloride (1.5 eq.) in anhydrous THF was added a 1 M solution of potassium *tert*-butoxide (2.5 eq.) in THF. The suspension obtained was then refluxed under argon overnight. After cooling to room temperature, the reaction mixture was poured into cooled 1 M HCl. The aqueous phase was extracted with ethyl acetate and the combined organic layers were then washed with water and dried over Na₂SO₄. After filtration and concentration under vacuum, the residue was precipitated in diethyl ether to give the corresponding tetramic acid.

Procedure D: Synthesis of tetramic acids with *N*-benzylglycine ethyl ester

To a solution of ester (1 eq.) and *N*-benzylglycine ethyl ester (1.2 eq.) in anhydrous THF was added a 1 M solution of potassium *tert*-butoxide (1.2 eq.) in THF. The suspension obtained was then refluxed under argon overnight. After cooling to room temperature, the reaction mixture was poured into cooled 1 M HCl. The aqueous phase was extracted with ethyl acetate and the combined organic layers were then washed with water and dried over Na₂SO₄. After filtration and concentration under vacuum, the residue was precipitated in diethyl ether to give the corresponding tetramic acid.

16a (E)-Methyl 2-(3-hydroxy-4-(4-methoxyphenyl)-5-oxofuran-2(5H)-ylidene)-2-phenylacetate (pinastric acid)

C₂₀H₁₆O₆
 352.34 g.mol⁻¹
 orange solid

To a solution of a mixture of isomeric alcohols **178a** (0.20 g, 0.54 mmol, 1 eq.) in anhydrous CH₂Cl₂ (6.0 mL) cooled to 0 °C was added trifluoroacetic anhydride (0.16 g, 1.1 mmol, 2.1 eq.). After 10 min, anhydrous pyridine (0.31 mL, 3.8 mmol, 7 eq.) was added dropwise. The reaction mixture was allowed to slowly warm to room temperature under stirred overnight. Then 1 M HCl was added and the layers were separated, and the aqueous layer was extracted with CH₂Cl₂. The organic layer was dried over MgSO₄, filtered, and concentrated under vacuum.

A solution of mixture of (*E*)- and (*Z*)-isomers obtained (55 mg, 0.16 mmol) in toluene (20 mL) was then irradiated under UV at 254 nm in a Rayonet photochemical reactor for 8 h. After concentration under vacuum, the (*E*)-isomer **16a** was obtained in pure form (54 mg, 95% over two steps).

mp: 188 °C (*Lit.*⁵² 192-192.5 °C, *Lit.*¹²² 207-209 °C)

TLC: *R*_f = 0.40 (6:4 cyclohexane/EtOAc)

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃)

δ = 3.85 (s, 3H, H₁₀), 3.87 (s, 3H, H₁₃), 6.98 (d, 2H, *J*₈₋₇ = 9.1 Hz, H₈), 7.25-7.28 (m, 2H, H₁₅), 7.38-7.44 (m, 3H, H₁₆, H₁₇), 8.13 (d, 2H, *J*₇₋₈ = 9.1 Hz, H₇)

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃)

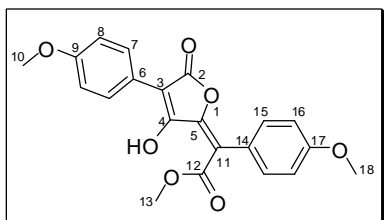
δ = 54.5 (C₁₃), 55.4 (C₁₀), 105.4 (C₃), 114.1 (C₈), 115.3 (C₁₁), 121.8 (C₆), 128.3 (C₁₇), 128.7 (C₁₆), 129.5 (C₇), 130.1 (C₁₅), 132.2 (C₁₄), 155.2 (C₅ or C₄), 158.7 (C₄ or C₅), 159.7 (C₉), 166.3 (C₂), 171.8 (C₁₂)

MS (ESI-TOF)

m/z = 353 [M+H]⁺

IR (KBr) ν (cm⁻¹)

843, 958, 1063, 1254, 1279, 1309, 1373, 1461, 1514, 1602, 1674, 1715, 1772, 2541, 2855, 2926, 3473

16b (E)-Methyl 2-(3-hydroxy-4-(4-methoxyphenyl)-5-oxofuran-2(5H)-ylidene)-2-(4-methoxyphenyl)acetate

$C_{21}H_{18}O_7$
 382.36 g.mol⁻¹
 red solid

To a solution of the less polar, major alcohol **178b** isomer (35 mg, 0.087 mmol, 1 eq.) in anhydrous CH_2Cl_2 (1.5 mL) cooled to 0 °C was added trifluoroacetic anhydride (25 μ L, 0.17 mmol, 2 eq.). After 10 min, anhydrous pyridine (49 μ L, 0.61 mmol, 7 eq.) was added dropwise. The reaction mixture was stirred overnight, while allowing the mixture to slowly warm to room temperature. Then 1 M HCl was added and the layers were separated, and the aqueous layer was extracted with CH_2Cl_2 . The organic layers were combined, dried over $MgSO_4$, filtered, and concentrated under vacuum.

A solution of mixture of (E)- and (Z)-isomers obtained in toluene (11 mL) was then irradiated under UV at 254 nm in a Rayonet photochemical reactor overnight. After concentration under vacuum, the crude was purified by column chromatography (silica gel, 9:1, then 8:2 cyclohexane/EtOAc), to give **16b** in pure form (24 mg, 71% over two steps) as a red solid.

mp: 173 °C (*Lit.*¹⁰⁴ 170 °C, *Lit.*⁵⁵ 179-181 °C, *Lit.*¹⁰⁸ 177-178 °C)

TLC: R_f = 0.30 (6:4 cyclohexane/EtOAc)

¹H NMR (400 MHz, $CDCl_3$)

δ = 3.85 (s, 6H, H_{10} , H_{18}), 3.89 (s, 3H, H_{13}), 6.94 (d, 2H, J_{16-15} = 8.8 Hz, H_{16}), 6.97 (d, 2H, J_{8-7} = 9.1 Hz, H_8), 7.20 (d, 2H, J_{15-16} = 8.8 Hz, H_{15}), 8.13 (d, 2H, J_{7-8} = 9.1 Hz, H_7)

¹³C NMR (100 MHz, $CDCl_3$)

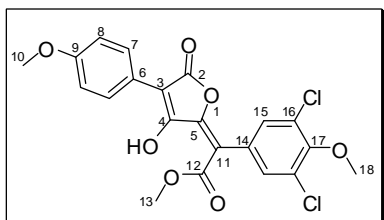
δ = 54.5 (C_{13}), 55.5 (C_{10} , C_{18}), 105.3 (C_3), 113.7, 114.1 (C_8 , C_{16}), 115.2 (C_{11}), 121.9, 124.4 (C_6 , C_{14}), 129.5 (C_7), 131.6 (C_{15}), 154.9 (C_5 or C_4), 158.8 (C_4 or C_5), 159.6, 159.8 (C_9 , C_{17}), 166.3 (C_2), 172.1 (C_{12})

MS (ESI-TOF)

m/z = 383 [$M+H$]⁺

IR (KBr) ν (cm⁻¹)

822, 958, 1031, 1063, 1186, 1246, 1277, 1303, 1512, 1583, 1676, 1770, 2636, 2935

16c (E)-Methyl 2-(3,5-dichloro-4-methoxyphenyl)-2-(3-hydroxy-4-(4-methoxyphenyl)-5-oxofuran-2(5H)-ylidene)acetate

C₂₁H₁₆Cl₂O₇
451.25 g.mol⁻¹
yellow solid

To a solution of alcohol **178c** (64 mg, 0.14 mmol, 1 eq.) in anhydrous CH₂Cl₂ (1.5 mL) cooled to 0 °C was added trifluoroacetic anhydride (39 µL, 0.27 mmol, 2 eq.). After 10 min, anhydrous pyridine (77 µL, 0.95 mmol, 7 eq.) was added dropwise. The reaction mixture was stirred overnight, while allowing the mixture to slowly warm to room temperature. Then 1 M HCl was added and the layers were separated, and the aqueous layer was extracted with CH₂Cl₂. The organic layers were combined, dried over MgSO₄, filtered, and concentrated under vacuum.

A solution of mixture of (*E*)- and (*Z*)-isomers obtained in toluene (15 mL) was then irradiated under UV at 254 nm in a Rayonet photochemical reactor for 8 h. After concentration under vacuum, the (*E*)-isomer **16c** was obtained in pure form (60 mg, 95% over two steps) as a yellow solid.

mp: 172-173 °C (*Lit.*¹³⁴ 170-171 °C)

TLC: *R*_f = 0.45 (6:4 cyclohexane/EtOAc)

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃)

δ = 3.85 (s, 3H, H₁₀), 3.90 (s, 3H, H₁₃), 3.96 (s, 3H, H₁₈), 6.97 (d, 2H, *J*₈₋₇ = 9.1 Hz, H₈), 7.19 (s, 2H, H₁₅), 8.12 (d, 2H, *J*₇₋₈ = 9.1 Hz, H₇)

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃)

δ = 54.7 (C₁₃), 55.4 (C₁₀), 61.0 (C₁₈), 106.0 (C₃), 112.3 (C₁₁), 114.1 (C₈), 121.4 (C₆), 129.27 (C₁₄, C₁₆), 129.33 (C₇), 130.6 (C₁₅), 152.6 (C₁₇), 156.0 (C₅), 158.2 (C₄), 159.9 (C₉), 165.8 (C₂), 170.9 (C₁₂)

MS (ESI-TOF)

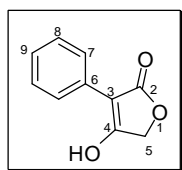
m/z = 451, 453, 455 [M+H]⁺

IR (KBr) ν (cm⁻¹)

836, 1080, 1183, 1258, 1277, 1312, 1478, 1603, 1675, 1775, 2520, 2940

HRMS calcd for C₂₁H₁₆NaO₇³⁵Cl₂ [M+Na]⁺: 473.0171 Found: 473.0168

C₂₁H₁₆NaO₇³⁵Cl³⁷Cl [M+Na]⁺: 475.0141 Found: 475.0158

17a 4-Hydroxy-3-phenylfuran-2(5H)-one

C₁₀H₈O₃
 176.17 g.mol⁻¹
 beige solid

This compound was synthesized according to the procedure A. From methyl phenylacetate **73b** (0.29 mL, 2.0 mmol), methyl glycolate **74a** (0.19 mL, 2.4 mmol) and potassium *tert*-butoxide (4.4 mL, 4.4 mmol, 1 M in THF) in THF (10 mL), tetronic acid **17a** (0.34 g, 97%) was obtained as a beige solid.

mp: 253 °C (*Lit.*⁶¹ 254 °C)

TLC: *R*_f = 0.10 (9:1 CH₂Cl₂/MeOH)

¹H NMR (400 MHz, acetone-*d*₆)

δ = 4.79 (s, 2H, H₅), 7.22-7.27 (m, 1H, H₉), 7.35-7.40 (m, 2H, H₈), 7.98-8.15 (m, 2H, H₇)

¹³C NMR (100 MHz, acetone-*d*₆)

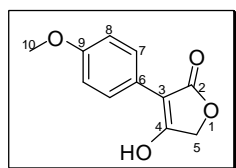
δ = 66.7 (C₅), 100.2 (C₃), 127.5 (C₉), 127.8 (C₇), 128.8 (C₈), 131.5 (C₆), 173.3, 173.9 (C₂, C₄)

MS (ESI-TOF)

m/z = 177 [M+H]⁺, 199 [M+Na]⁺

IR (KBr) ν (cm⁻¹)

680, 782, 1019, 1061, 1163, 1316, 1351, 1397, 1433, 1462, 1499, 1599, 1695, 2621, 2935

17b 4-Hydroxy-3-(4-methoxyphenyl)furan-2(5H)-one

$C_{11}H_{10}O_4$
206.19 g.mol⁻¹
white solid

This compound was synthesized according to the procedure A. From methyl 4-methoxyphenylacetate **73a** (0.32 mL, 2.0 mmol), methyl glycolate **74a** (0.17 mL, 2.2 mmol) and potassium *tert*-butoxide (4.4 mL, 4.4 mmol, 1 M in THF) in THF (10 mL), tetronic acid **17b** (0.35 g, 85%) was obtained as a white solid.

mp: 228 °C (recrystallization from EtOH) (*Lit.*⁶¹ 228-229 °C)

TLC: R_f = 0.20 (9:1 CH₂Cl₂/MeOH)

¹H NMR (400 MHz, acetone-*d*₆)

δ = 3.81 (s, 3H, H₁₀), 4.76 (s, 2H, H₅), 6.95 (d, 2H, J_{8-7} = 9.0 Hz, H₈), 7.94 (d, 2H, J_{7-8} = 9.0 Hz, H₇), 10.94 (bs, 1H, OH)

¹³C NMR (100 MHz, acetone-*d*₆)

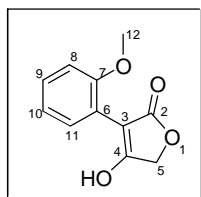
δ = 55.5 (C₁₀), 66.6 (C₅), 100.3 (C₃), 114.3 (C₈), 123.8 (C₆), 129.2 (C₇), 159.4 (C₉), 172.1, 173.5 (C₂, C₄)

MS (ESI-TOF)

m/z = 207 [M+H]⁺

IR (KBr) ν (cm⁻¹)

736, 836, 960, 1022, 1052, 1169, 1256, 1297, 1310, 1351, 1398, 1426, 1514, 1610, 1641, 1695, 2690, 2955

17c 4-Hydroxy-3-(2-methoxyphenyl)furan-2(5H)-one

$C_{11}H_{10}O_4$
 206.19 g.mol⁻¹
 white solid

This compound was synthesized according to the procedure A. From methyl 2-methoxyphenylacetate **73c** (0.36 g, 2.0 mmol), anhydrous methyl glycolate **74a** (0.19 mL, 2.4 mmol) and potassium *tert*-butoxide (4.4 mL, 4.4 mmol, 1 M in THF) in THF (10 mL), tetronic acid **17c** (0.39 g, 95%) was obtained as a white solid.

mp: 159-160 °C (recrystallization from EtOH) (*Lit.*⁶¹ 158-159 °C)

TLC: R_f = 0.25 (9:1 CH₂Cl₂/MeOH)

¹H NMR (400 MHz, acetone-*d*₆)

δ = 3.90 (s, 3H, H₁₂), 4.73 (s, 2H, H₅), 6.98-7.02 (m, 1H, H₁₀), 7.06 (dd, 1H, J_{8-9} = 8.4 Hz, J_{8-10} = 1.1 Hz, H₈), 7.32 (ddd, 1H, J_{9-8} = 8.4 Hz, J_{9-10} = 7.4 Hz, J_{9-11} = 1.8 Hz, H₉), 7.53 (dd, 1H, J_{11-10} = 7.6 Hz, J_{11-9} = 1.8 Hz, H₁₁), 9.98 (bs, 1H, OH)

¹³C NMR (100 MHz, acetone-*d*₆)

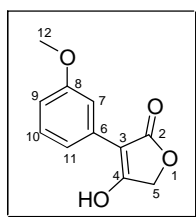
δ = 56.3 (C₁₂), 66.9 (C₅), 99.1 (C₃), 112.0 (C₈), 119.3 (C₆), 121.4 (C₁₀), 130.0 (C₉), 131.4 (C₁₁), 157.4 (C₇), 173.3, 173.6 (C₂, C₄)

MS (ESI-TOF)

m/z = 207 [M+H]⁺

IR (KBr) ν (cm⁻¹)

774, 1023, 1052, 1156, 1251, 1293, 1403, 1594, 1637, 1718, 2664, 2939

17d 4-Hydroxy-3-(3-methoxyphenyl)furan-2(5H)-one

$C_{11}H_{10}O_4$
 206.19 g.mol⁻¹
 white solid

This compound was synthesized according to the procedure A. From methyl 3-methoxyphenylacetate **73d** (0.29 mL, 2.0 mmol), anhydrous methyl glycolate **74a** (0.19 mL, 2.4 mmol) and potassium *tert*-butoxide (4.4 mL, 4.4 mmol, 1 M in THF) in THF (10 mL), tetric acid **17d** (0.33 g, 80%) was obtained as a white solid.

mp: 180 °C (*Lit.*⁶¹ 179-181 °C)

TLC: R_f = 0.25 (8:2 CH₂Cl₂/MeOH)

¹H NMR (400 MHz, acetone-*d*₆)

δ = 3.80 (s, 3H, H₁₂), 4.78 (s, 2H, H₅), 6.83 (ddd, 1H, J_{9-10} = 8.2 Hz, J_{9-7} = 2.6 Hz, J_{9-11} = 1.0 Hz, H₉), 7.29 (ddd, 1H, J_{10-9} = 8.2 Hz, J_{10-11} = 7.8 Hz, J_{10-7} = 0.4 Hz, H₁₀), 7.60 (ddd, 1H, J_{11-10} = 7.8 Hz, J_{11-7} = 1.5 Hz, J_{11-9} = 1.0 Hz, H₁₁), 7.64 (dd, 1H, J_{7-11} = 1.5 Hz, J_{7-9} = 2.6 Hz, H₇)

¹³C NMR (100 MHz, acetone-*d*₆)

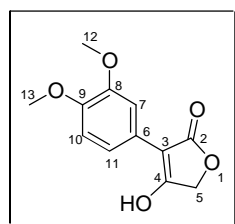
δ = 55.4 (C₁₂), 66.6 (C₅), 100.2 (C₃), 113.0 (C₉), 113.5 (C₇), 120.3 (C₁₁), 129.8 (C₁₀), 132.7 (C₆), 160.4 (C₈), 173.2, 174.0 (C₂, C₄)

MS (ESI-TOF)

m/z = 207 [M+H]⁺

IR (KBr) ν (cm⁻¹)

693, 783, 879, 983, 1019, 1052, 1231, 1289, 1316, 1409, 1489, 1611, 1664, 1696, 2627, 2933

17e 3-(3,4-Dimethoxyphenyl)-4-hydroxyfuran-2(5H)-one

$C_{12}H_{12}O_5$
 236.22 g.mol⁻¹
 white solid

This compound was synthesized according to the procedure A. From methyl 3,4-dimethoxyphenylacetate **73e** (0.36 g, 2.0 mmol), anhydrous methyl glycolate **74a** (0.19 mL, 2.4 mmol) and potassium *tert*-butoxide (4.4 mL, 4.4 mmol, 1 M in THF) in THF (10 mL), tetronic acid **17e** (0.38 g, 81%) was obtained as a white solid.

mp: 215-216 °C (recrystallization from EtOH) (*Lit.*¹⁵⁵ 208-209 °C)

TLC: R_f = 0.25 (8:2 CH₂Cl₂/MeOH)

¹H NMR (400 MHz, acetone-*d*₆)

δ = 3.81, 3.82 (2s, 6H, H₁₂, H₁₃), 4.76 (s, 2H, H₅), 6.96 (d, 1H, J_{10-11} = 8.5 Hz, H₁₀), 7.57 (dd, 1H, J_{11-10} = 8.5 Hz, J_{11-7} = 2.0 Hz, H₁₁), 7.67 (d, 1H, J_{7-11} = 2.0 Hz, H₇), 10.9 (bs, 1H, OH)

¹³C NMR (100 MHz, acetone-*d*₆)

δ = 56.1 (C₁₂, C₁₃), 66.6 (C₅), 100.3 (C₃), 112.1 (C₇), 112.5 (C₁₀), 120.8 (C₁₁), 124.2 (C₆), 149.4 (C₉), 149.9 (C₈), 172.3, 173.4 (C₂, C₄)

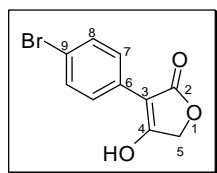
MS (ESI-TOF)

m/z = 237 [M+H]⁺

IR (KBr) ν (cm⁻¹)

732, 766, 1026, 1147, 1239, 1262, 1346, 1403, 1520, 1585, 1645, 1697, 2708, 2959

¹⁵⁵ Beccalli, E. M.; Erba, E.; Trimarco, P. *Synth. Commun.* **2000**, 30, 629-641.

17f 3-(4-Bromophenyl)-4-hydroxyfuran-2(5H)-one

$C_{10}H_7BrO_3$
255.06 g.mol⁻¹
pink solid

This compound was synthesized according to the procedure A. From methyl bromophenylacetate **73f** (0.46 g, 2.0 mmol), methyl glycolate **74a** (0.19 mL, 2.4 mmol) and potassium *tert*-butoxide (4.4 mL, 4.4 mmol, 1 M in THF) in THF (10 mL), tetronic acid **17f** (0.31 g, 61%) was obtained as a pink solid.

mp: 270 °C (*Lit.*⁶¹ >200 °C decomp.)

TLC: R_f = 0.10 (9:1 CH₂Cl₂/MeOH)

¹H NMR (400 MHz, acetone-*d*₆)

δ = 4.79 (s, 2H, H₅), 7.56 (d, 2H, J_{8-7} = 8.7 Hz, H₈), 8.00 (d, 2H, J_{7-8} = 8.7 Hz, H₇)

¹³C NMR (100 MHz, acetone-*d*₆)

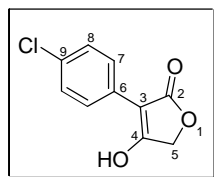
δ = 66.8 (C₅), 98.6 (C₃), 120.5 (C₉), 129.4 (C₇), 131.0 (C₆), 131.9 (C₈), 173.2, 175.2 (C₂, C₄)

MS (ESI-TOF)

m/z = 255, 257 [M+H]⁺

IR (KBr) ν (cm⁻¹)

828, 958, 1023, 1058, 1346, 1389, 1433, 1493, 1571, 1602, 1695, 2592, 2652, 2942

17g 3-(4-Chlorophenyl)-4-hydroxyfuran-2(5H)-one

$C_{10}H_7ClO_3$
 210.61 g.mol⁻¹
 yellow solid

This compound was synthesized according to the procedure A. From methyl 4-chlorophenylacetate **73g** (0.37 g, 2.0 mmol), anhydrous methyl glycolate **74a** (0.19 mL, 2.4 mmol) and potassium *tert*-butoxide (4.4 mL, 4.4 mmol, 1 M in THF) in THF (10 mL), tetronic acid **17g** (0.35 g, 82%) was obtained as a yellow solid.

mp: 275 °C (*Lit.*⁶¹ 279-283 °C)

TLC: $R_f = 0.25$ (8:2 CH₂Cl₂/MeOH)

¹H NMR (400 MHz, acetone-*d*₆)

$\delta = 4.80$ (s, 2H, H₅), 7.41 (d, 2H, $J_{8-7} = 8.8$ Hz, H₈), 8.05 (dd, 2H, $J_{7-8} = 8.8$ Hz, H₇)

¹³C NMR (100 MHz, acetone-*d*₆)

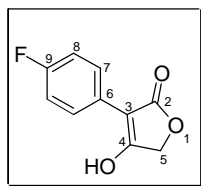
$\delta = 66.7$ (C₅), 99.0 (C₃), 129.0 (C₇), 129.2 (C₈), 130.4 (C₆), 132.5 (C₉), 173.1, 174.5 (C₂, C₄)

MS (ESI-TOF)

$m/z = 211, 213$ [M+H]⁺

IR (KBr) ν (cm⁻¹)

832, 1023, 1060, 1095, 1346, 1390, 1434, 1496, 1573, 1591, 1605, 1696, 2594, 2944

17h 3-(4-Fluorophenyl)-4-hydroxyfuran-2(5H)-one

$C_{10}H_7FO_3$
194.16 g.mol⁻¹
white solid

This compound was synthesized according to the procedure A. From methyl 4-fluorophenylacetate **73h** (0.34 g, 2.0 mmol), anhydrous methyl glycolate **74a** (0.19 mL, 2.4 mmol) and potassium *tert*-butoxide (4.4 mL, 4.4 mmol, 1 M in THF) in THF (10 mL), tetronic acid **17h** (0.38 g, 98%) was obtained in white solid.

mp: 223-224 °C (*Lit.*⁶¹ 200 °C decomp)

TLC: $R_f = 0.25$ (8:2 CH₂Cl₂/MeOH)

¹H NMR (400 MHz, acetone-*d*₆)

$\delta = 4.80$ (s, 2H, H₅), 7.15 (t, 2H, $J_{8-7} = J_{8-F} = 9.1$ Hz, H₈), 8.05 (dd, 2H, $J_{7-8} = 9.1$ Hz, $J_{8-F} = 5.6$ Hz, H₇), 11.22 (bs, 1H, OH)

¹³C NMR (100 MHz, acetone-*d*₆)

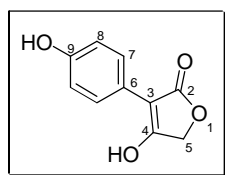
$\delta = 66.7$ (C₅), 99.5 (C₃), 115.6 (d, $J_{8-F} = 21$ Hz, C₈), 127.8 (d, $J_{6-F} = 3$ Hz, C₆), 129.7 (d, $J_{7-F} = 8$ Hz, C₇), 161.2 (d, $J_{9-F} = 245$ Hz, C₉), 173.2, 173.6 (C₂, C₄)

MS (ESI-TOF)

$m/z = 195$ [M+H]⁺

IR (KBr) ν (cm⁻¹)

735, 814, 839, 1021, 1047, 1064, 1162, 1222, 1302, 1347, 1395, 1434, 1511, 1601, 1708, 2707, 2939

17i **4-Hydroxy-3-(4-hydroxyphenyl)furan-2(5H)-one**

$C_{10}H_8O_4$
 192.17 g.mol⁻¹
 yellow solid

This compound was synthesized according to the procedure A with methyl 4-hydroxyphenylacetate **73i** (0.33 g, 2.0 mmol), anhydrous methyl glycolate **74a** (0.19 mL, 2.4 mmol) and potassium *tert*-butoxide (6 mL, 6 mmol, 1 M in THF, 3 eq.) in THF (10 mL). The crude product was purified by column chromatography (silica gel, 98:2 to 92:8 containing 0.2% acetic acid CH₂Cl₂/MeOH), to give the tetronic acid **17i** (0.30 g, 80%) as a yellow solid.

mp: 222 °C

TLC: R_f = 0.15 (8:2 CH₂Cl₂/MeOH)

¹H NMR (400 MHz, acetone-*d*₆)

δ = 4.74 (s, 2H, H₅), 6.85 (d, 2H, J_{8-7} = 8.9 Hz, H₈), 7.84 (d, 2H, J_{7-8} = 8.9 Hz, H₇)

¹³C NMR (100 MHz, acetone-*d*₆)

δ = 66.6 (C₅), 100.4 (C₃), 115.7 (C₈), 122.7 (C₆), 129.3 (C₇), 157.1 (C₉), 171.8, 173.6 (C₂, C₄)

MS (ESI-TOF)

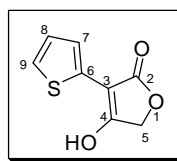
m/z = 193 [M+H]⁺

IR (KBr) ν (cm⁻¹)

839, 1017, 1165, 1238, 1335, 1408, 1517, 1613, 1645, 1714, 2606, 3169

HRMS calcd for C₁₀H₇O₄ [M-H]⁻: 191.0344

Found: 191.0341

17k 4-Hydroxy-3-(thiophen-2-yl)furan-2(5H)-one

$C_8H_6O_3S$
182.20 g.mol⁻¹
green solid

This compound was synthesized according to the procedure B. From methyl 2-thienylacetate **73k** (0.31 g, 2.0 mmol), methyl glycolate **74a** (0.19 mL, 2.4 mmol) and potassium *tert*-butoxide (4.4 mL, 4.4 mmol, 1 M in THF) in DMF (10 mL), tetronic acid **17k** (0.26 g, 70%) was obtained as a green solid.

mp: 248 °C (recrystallization from EtOH)

TLC: R_f = 0.10 (9:1 CH₂Cl₂/MeOH)

¹H NMR (400 MHz, acetone-*d*₆)

δ = 4.83 (s, 2H, H₅), 7.08 (dd, 1H, J_{8-9} = 5.1 Hz, J_{8-7} = 3.6 Hz, H₈), 7.39 (dd, 1H, J_{9-8} = 5.1 Hz, J_{9-7} = 1.1 Hz, H₉), 7.66 (dd, 1H, J_{7-8} = 3.6 Hz, J_{7-9} = 1.1 Hz, H₇)

¹³C NMR (100 MHz, acetone-*d*₆)

δ = 67.3 (C₅), 97.8 (C₃), 124.9 (C₇, C₉), 127.3 (C₈), 132.4 (C₆), 171.9, 172.6 (C₂, C₄)

MS (ESI-TOF)

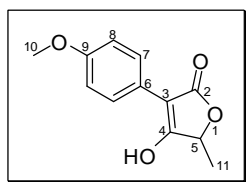
m/z = 183 [M+H]⁺, 205 [M+Na]⁺

IR (KBr) ν (cm⁻¹)

708, 1020, 1053, 1330, 1381, 1436, 1517, 1602, 1710, 2587, 2696, 2937

HRMS calcd for C₈H₆NaO₃S [M+Na]⁺: 204.9935

Found: 204.9936

171 4-Hydroxy-3-(4-methoxyphenyl)-5-methylfuran-2(5H)-one

$C_{12}H_{12}O_4$
 220.22 g.mol⁻¹
 yellow solid

This compound was synthesized according to the procedure A. From methyl 4-methoxyphenylacetate **73a** (0.32 mL, 2.0 mmol), (-)-methyl lactate **74c** (0.23 mL, 2.4 mmol) and potassium *tert*-butoxide (4.4 mL, 4.4 mmol, 1 M in THF) in THF (10 mL), tetronic acid **171** (0.43 g, 97%) was obtained as a yellow solid.

mp: 202 °C

TLC: R_f = 0.20 (9:1 CH₂Cl₂/MeOH)

¹H NMR (400 MHz, acetone-*d*₆)

δ = 1.53 (d, 3H, J_{11-5} = 6.6 Hz, H₁₁), 3.80 (s, 3H, H₁₀), 4.94 (q, 1H, J_{5-11} = 6.6 Hz, H₅), 6.94 (d, 2H, J_{8-7} = 9.1 Hz, H₈), 7.89 (d, 2H, J_{7-8} = 9.1 Hz, H₇)

¹³C NMR (100 MHz, acetone-*d*₆)

δ = 18.5 (C₁₁), 55.4 (C₁₀), 73.7 (C₅), 100.1 (C₃), 114.2 (C₈), 123.7 (C₆), 129.4 (C₇), 159.5 (C₉), 172.4, 175.3 (C₂, C₄)

MS (ESI-TOF)

m/z = 221 [M+H]⁺, 243 [M+Na]⁺

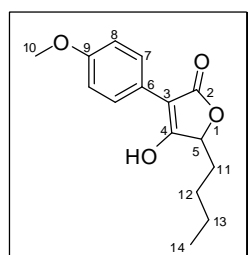
IR (KBr) ν (cm⁻¹)

830, 999, 1082, 1171, 1249, 1390, 1516, 1611, 1695, 2658, 2932

Microanalysis calcd for C₁₂H₁₂O₄: C, 65.45; H, 5.49

Found: C, 65.28; H, 5.45

17m 5-Butyl-4-hydroxy-3-(4-methoxyphenyl)furan-2(5H)-one



$C_{15}H_{18}O_4$
 262.30 g.mol⁻¹
 white solid

This compound was synthesized according to the procedure B. From methyl 4-methoxyphenylacetate **73a** (0.32 mL, 2.0 mmol), ethyl 2-hydroxyhexanoate **74d** (0.40 mL, 2.4 mmol) and potassium *tert*-butoxide (4.4 mL, 4.4 mmol, 1 M in THF) in DMF (10 mL), tetronic acid **17m** (0.31 g, 60%) was obtained as a white solid.

mp: 151 °C (recrystallization from EtOH)

TLC: $R_f = 0.35$ (9:1 CH₂Cl₂/MeOH)

¹H NMR (400 MHz, acetone-*d*₆)

$\delta = 0.91$ (t, 3H, $J_{14-13} = 7.1$ Hz, H₁₄), 1.30-1.50 (m, 4H, H₁₂, H₁₃), 1.65-1.75 (m, 1H, H₁₁), 2.05-2.15 (m, 1H, H₁₁), 3.80 (s, 3H, H₁₀), 4.89 (dd, 1H, $J_{5-11} = 7.7, 3.1$ Hz, H₅), 6.94 (d, 2H, $J_{8-7} = 9.1$ Hz, H₈), 7.89 (d, 2H, $J_{7-8} = 9.1$ Hz, H₇)

¹³C NMR (100 MHz, acetone-*d*₆)

$\delta = 14.2$ (C₁₄), 23.0 (C₁₃), 27.2 (C₁₂), 32.4 (C₁₁), 55.5 (C₁₀), 77.3 (C₅), 100.9 (C₃), 114.3 (C₈), 123.7 (C₆), 129.4 (C₇), 159.5 (C₉), 172.7, 174.1 (C₂, C₄)

MS (ESI-TOF)

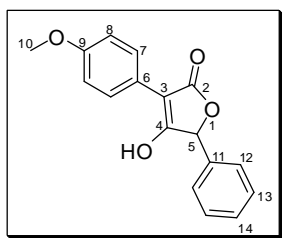
$m/z = 263$ [M+H]⁺

IR (KBr) ν (cm⁻¹)

830, 1155, 1250, 1291, 1392, 1514, 1605, 1631, 1704, 2705, 2955

Microanalysis calcd for C₁₅H₁₈O₄: C, 68.68; H, 6.92

Found: C, 68.58; H, 6.94

17n 4-Hydroxy-3-(4-methoxyphenyl)-5-phenylfuran-2(5*H*)-one

C₁₇H₁₄O₄
 282.29 g.mol⁻¹
 white solid

This compound was synthesized according to the procedure B. From methyl 4-methoxyphenylacetate **73a** (0.32 mL, 2.0 mmol), methyl mandelate **74e** (0.40 g, 2.4 mmol) and potassium *tert*-butoxide (4.4 mL, 4.4 mmol, 1 M in THF) in DMF (10 mL), tetronic acid **17n** (0.22 g, 39%) was obtained as a white solid.

mp: 201 °C (recrystallization from EtOH)

TLC: *R*_f = 0.20 (9:1 CH₂Cl₂/MeOH)

¹H NMR (400 MHz, acetone-*d*₆)

δ = 3.82 (s, 3H, H₁₀), 5.86 (s, 1H, H₅), 6.98 (d, 2H, *J*₈₋₇ = 9.1 Hz, H₈), 7.42-7.47 (m, 5H, H₁₂, H₁₃, H₁₄), 7.96 (d, 2H, *J*₇₋₈ = 9.1 Hz, H₇)

¹³C NMR (100 MHz, acetone-*d*₆)

δ = 54.5 (C₁₀), 78.5 (C₅), 100.2 (C₃), 113.4 (C₈), 122.5 (C₆), 128.1, 128.8 (C₁₂, C₁₃), 128.6 (C₇), 129.4 (C₁₄), 135.1 (C₁₁), 158.7 (C₉), 171.8, 172.0 (C₂, C₄)

MS (ESI-TOF)

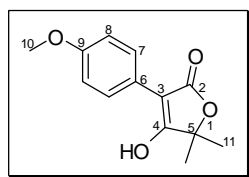
m/z = 283 [M+H]⁺

IR (KBr) ν (cm⁻¹)

695, 779, 834, 1022, 1045, 1163, 1247, 1384, 1517, 1609, 1642, 1698, 2644, 2952

HRMS calcd for C₁₇H₁₄NaO₄ [M+Na]⁺: 305.0790

Found: 305.0783

17o 4-Hydroxy-3-(4-methoxyphenyl)-5,5-dimethylfuran-2(5H)-one

C₁₃H₁₄O₄
234.25 g.mol⁻¹
white solid

This compound was synthesized according to the procedure A. From methyl 4-methoxyphenylacetate **73a** (0.32 mL, 2.0 mmol), methyl 2-hydroxyisobutyrate **74f** (0.28 mL, 2.4 mmol) and potassium *tert*-butoxide (4.4 mL, 4.4 mmol, 1 M in THF) in THF (10 mL), tetronic acid **17o** (0.34 g, 72%) was obtained as a white solid.

mp: 206 °C

TLC: R_f = 0.20 (9:1 CH₂Cl₂/MeOH)

¹H NMR (400 MHz, acetone-*d*₆)

δ = 1.57 (s, 6H, H₁₁), 3.80 (s, 3H, H₁₀), 6.93 (d, 2H, J_{8-7} = 9.1 Hz, H₈), 7.83 (d, 2H, J_{7-8} = 9.1 Hz, H₇)

¹³C NMR (100 MHz, acetone-*d*₆)

δ = 24.6 (C₁₁), 55.4 (C₁₀), 80.2 (C₅), 99.0 (C₃), 114.2 (C₈), 124.0 (C₆), 129.6 (C₇), 159.4 (C₉), 171.6, 178.1 (C₂, C₄)

MS (ESI-TOF)

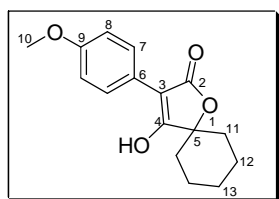
m/z = 235 [M+H]⁺, 257 [M+Na]⁺

IR (KBr) ν (cm⁻¹)

781, 833, 1024, 1133, 1176, 1250, 1283, 1301, 1339, 1374, 1388, 1462, 1516, 1608, 1660, 1699, 3067

HRMS calcd for C₁₃H₁₄NaO₄ [M+Na]⁺: 257.0790

Found: 257.0780

17p 4-Hydroxy-3-(4-methoxyphenyl)-1-oxaspiro[4.5]dec-3-en-2-one

$C_{16}H_{18}O_4$
 $274.31 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$
 white solid

This compound was synthesized according to the procedure A. From methyl 4-methoxyphenylacetate **73a** (0.32 mL, 2.0 mmol), anhydrous methyl 1-hydroxycyclohexane carboxylate **83** (0.348 mg, 2.2 mmol) and potassium *tert*-butoxide (4.4 mL, 4.4 mmol, 1 M in THF) in THF (10 mL), tetronic acid **17p** (0.38 g, 70%) was obtained as a white solid.

mp: 245 °C

TLC: $R_f = 0.20$ (95:5 $CH_2Cl_2/MeOH$)

1H NMR (400 MHz, acetone- d_6)

$\delta = 1.26\text{--}1.37$ (m, 1H, H_{13}), $1.60\text{--}1.80$ (m, 7H, H_{11} , H_{12} , H_{13}), $2.00\text{--}2.08$ (m, 2H, H_{11}), 3.80 (s, 3H, H_{10}), 6.93 (d, 2H, $J_{8-7} = 9.1$ Hz, H_8), 7.39 (d, 2H, $J_{7-8} = 9.1$ Hz, H_7), 10.46 (bs, 1H, OH)

^{13}C NMR (100 MHz, acetone- d_6)

$\delta = 22.8$ (C_{12}), 25.1 (C_{13}), 33.5 (C_{11}), 55.5 (C_{10}), 81.6 (C_5), 99.8 (C_3), 114.3 (C_8), 123.7 (C_6), 129.8 (C_7), 159.5 (C_9), 171.6, 177.6 (C_2 , C_4)

MS (ESI-TOF)

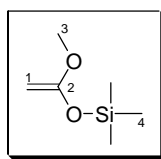
$m/z = 275$ $[M+H]^+$

IR (KBr) ν (cm^{-1})

832, 1247, 1275, 1389, 1516, 1612, 1644, 1686, 2635, 2914

HRMS calcd for $C_{16}H_{18}NaO_4$ $[M+Na]^+$: 297.1103

Found: 297.1112

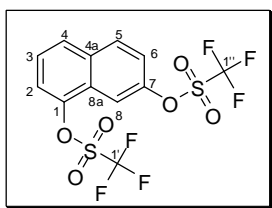
76 (1-Methoxyvinyl)oxytrimethylsilane

$C_6H_{14}O_2Si$
146.26 g.mol⁻¹
yellowish oil

A solution of *n*-butyllithium (41 mL, 1.6 M in hexanes, 66 mmol, 1.05 eq.) was added dropwise to a solution of diisopropylamine (9.7 mL, 69 mmol, 1.1 eq.) in THF (50 mL) cooled at -30 °C. After 30 min at -30 °C, the reaction mixture was cooled at -78 °C, and then methyl acetate (5.0 mL, 63 mmol, 1 eq.) was added dropwise. After stirring at -78 °C for 1 h, and then chlorotrimethylsilane (12 mL, 94 mmol, 1.5 eq.) was added dropwise. The reaction mixture was allowed to warm to room temperature and stirred for 3 h. The resulting suspension was filtered through a short pad of Celite. Concentration of the filtrate under vacuum afforded silyl ketene acetal **76** (6.0 g, O-SiMe₃/C-SiMe₃ = 71:29) as a yellowish oil that was used without further purification.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃)

δ = 0.23 (s, 9H, H₄), 3.1 (d, 1H, J_{1a-1b} = 2.8 Hz, H₁), 3.21 (d, 1H, J_{1a-1b} = 2.8 Hz, H₁), 3.55 (s, 3H, H₃)

78 Naphthalene-1,7-diyl bis(trifluoromethanesulfonate)

$C_{12}H_6O_6S_2$
 424.29 g.mol⁻¹
 yellowish oil

To a solution of 1,7-dihydroxynaphthalene (10 g, 62 mmol, 1 eq.) in pyridine (70 mL) at 0 °C was slowly added trifluoromethanesulfonic anhydride (27 mL, 156 mmol, 2.5 eq.). The reaction mixture was stirred at 0 °C and then allowed to warm to room temperature for 4 h. The mixture was poured into water and extracted with diethyl ether. The organic layer was washed successively with 1 M HCl, water, and saturated aqueous sodium chloride and then dried over MgSO₄ and evaporated. The crude oil was purified by column chromatography (silica gel, CH₂Cl₂) to give the ditriflate **78** (26 g, 98%) as a yellowish oil.

TLC: R_f = 0.90 (95:5 CH₂Cl₂/MeOH)

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃)

δ = 7.52 (dd, 1H, J_{6-5} = 9.1 Hz, J_{6-8} = 2.4 Hz, H₆), 7.58-7.64 (m, 2H, H₂, H₃), 7.92-6.97 (m, 1H, H₄), 7.96 (d, 1H, J_{8-6} = 2.4 Hz, H₈), 8.04 (d, 1H, J_{5-6} = 9.1 Hz, H₅)

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃)

δ = 113.2 (C₈), 118.8 (C_{1'} or C_{1''}, J_{C-F} = 320 Hz), 118.9 (C_{1'} or C_{1''}, J_{C-F} = 321 Hz), 119.8 (C₂ or C₃), 121.7 (C₆), 126.7 (C_{4a} or C_{8a}), 126.9 (C₂ or C₃), 128.5 (C₄), 131.3 (C₅), 133.8 (C_{4a} or C_{8a}), 145.4 (C₁), 148.6 (C₇)

MS (ESI-TOF)

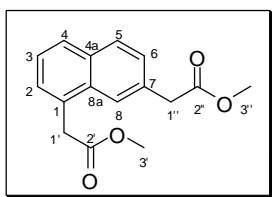
m/z = 447 [M+Na]⁺

IR (NaCl) ν (cm⁻¹)

811, 837, 927, 1024, 1137, 1215, 1246, 1427, 1510, 1606, 2341, 2360

HRMS calcd for C₁₂H₆O₆NaS₂ [M+Na]⁺: 446.9408

Found: 446.9397

79 Dimethyl 2,2'-(naphthalene-1,7-diyl)diacetate

$C_{16}H_{16}O_4$
 $272.30 \text{ g.mol}^{-1}$
 colorless oil

To lithium acetate (0.93 g, 14 mmol, 4 eq.) and tetrakis(triphenylphosphine)palladium (0.61 g, 0.53 mmol, 0.15 eq.) were successively added a solution of ditriflate **78** (1.5 g, 3.5 mmol, 1 eq.) in degassed THF (22 mL) and ketene silyl acetal **76** (2.0 g, 11 mmol, 3 eq.) contained about 29% methyl (trimethylsilyl)acetate. The reaction mixture was refluxed for 3 h. After cooling at room temperature, water was added, then the layers were separated. The aqueous phase was extracted with ethyl acetate. The combined organic phases were dried over $MgSO_4$, then filtered and concentrated under vacuum. The residue was purified by column chromatography (silica gel, 9:1 to 8:2 pentane/EtOAc) to give diester **79** (3.2 g, 83%) as a colorless oil.

TLC: $R_f = 0.40$ (8:2 pentane/EtOAc)

 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$)

$\delta = 3.69$ (s, 3H, $H_{3'}$), 3.72 (s, 3H, $H_{3''}$), 3.83 (s, 2H, $H_{1''}$), 4.07 (s, 2H, $H_{1'}$), 7.40-7.43 (m, 2H, H_2 , H_3), 7.45 (dd, 1H, $J_{6-5} = 8.3 \text{ Hz}$, $J_{6-8} = 1.6 \text{ Hz}$, H_6), 7.75-7.80 (m, 1H, H_4), 7.84 (d, 1H, $J_{5-6} = 8.3 \text{ Hz}$, H_5), 7.87 (bs, 1H, H_8)

 ^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$)

$\delta = 39.0$ ($C_{1'}$), 41.8 ($C_{1''}$), 52.2 ($C_{3'}$, $C_{3''}$), 124.1 (C_8), 125.6 (C_2 or C_3), 127.4 (C_6), 127.9 (C_4), 128.4 (C_2 or C_3), 129.2 (C_5), 130.4 (C_1), 132.1, 132.2 (C_7 , C_{8a}), 132.9 (C_{4a}), 172.0, 172.1 (C_2 , $C_{2'}$)

MS (ESI-TOF)

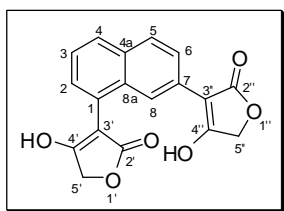
$m/z = 295$ [$M+Na$] $^+$

IR (NaCl) ν (cm^{-1})

831, 1013, 1164, 1206, 1264, 1435, 1510, 2953, 3055

HRMS calcd for $C_{16}H_{16}NaO_4$ [$M+Na$] $^+$: 295.0946

Found: 295.0945

80 **3,3'-(Naphthalene-1,7-diyl)bis(4-hydroxyfuran-2(5H)-one)**

$C_{18}H_{12}O_6$
 324.28 g.mol⁻¹
 white solid

To a solution of dimethyl 2,2'-(naphthalene-1,7-diyl)diacetate **79** (0.10 g, 0.37 mmol, 1 eq.) and anhydrous methyl glycolate **74a** (0.062 mL, 0.81 mmol, 2.2 eq.) in anhydrous THF (2 mL) was added a 1 M solution of potassium *tert*-butoxide (1.6 mL, 1.6 mmol, 4.4 eq.) in THF. The suspension obtained was then refluxed under argon overnight. After cooling to room temperature, the reaction mixture was poured into cooled 1 M HCl (5 mL). The aqueous phase was extracted with ethyl acetate and the combined organic layers were then washed with brine and dried over Na₂SO₄. After filtration and concentration under vacuum, the residue was purified by precipitation in acetone to give the corresponding bis(tetronic acid) **80** (84 mg, 70%) as a white solid.

mp: >280 °C

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆)

δ = 4.80 (s, 2H, H_{5''}), 4.90 (s, 2H, H_{5'}), 7.37 (d, 1H, J_{2-3} = 7.2 Hz, H₂), 7.50 (dd, 1H, J_{3-4} = 8.0 Hz, J_{3-2} = 7.2 Hz, H₃), 7.87 (d, 1H, J_{4-3} = 8.0 Hz, H₄), 7.93 (d, 1H, J_{5-6} = 8.8 Hz, H₅), 8.11 (dd, 1H, J_{6-5} = 8.8 Hz, J_{6-8} = 1.5 Hz, H₆), 8.39 (bs, 1H, H₈)

¹³C NMR (100 MHz, DMSO-*d*₆)

δ = 66.2 (C_{5''}), 66.9 (C₅), 97.4 (C_{3''}), 99.1 (C_{3'}), 123.0 (C₈), 124.6 (C₆), 125.1 (C₃), 127.5 (C₁), 127.6 (C₄), 127.7 (C₅), 128.3 (C₇), 128.5 (C₂), 131.4 (C_{8a}), 131.8 (C_{4a}), 173.0, 173.4 (C_{4'}, C_{4''}), 175.1 (C_{2'}), 175.7 (C_{2''})

MS (ESI-TOF)

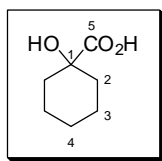
m/z = 347 [M+Na]⁺, 671 [2M+Na]⁺

IR (KBr) ν (cm⁻¹)

837, 1024, 1043, 1161, 1315, 1346, 1421, 1569, 1617, 1663, 1703, 2620, 2932

HRMS calcd for C₁₈H₁₁O₆ [M-H]⁻: 323.0556

Found: 323.0565

82 1-Hydroxycyclohexanecarboxylic acid

$C_7H_{12}O_3$
144.17 g.mol⁻¹
white solid

Cyanohydrin **81** (5.0 g, 39 mmol, 1 eq.) was refluxed in a mixture of glacial acetic acid (70 mL) and concentrated HCl (70 mL) for 3 h. The solution was then concentrated under vacuum leaving carboxylic acid **82** as a white solid (7.7 g, quantitative).

mp: 107-108 °C (*Lit.*¹⁵⁶ 106-107 °C)

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃)

δ = 1.26-1.37 (m, 1H, H₄), 1.60-1.74 (m, 7H, H₂, H₃, H₄), 1.81-1.89 (m, 2H, H₂)

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃)

δ = 21.2 (C₃), 25.2 (C₄), 34.6 (C₂), 73.9 (C₁), 181.3 (C₅)

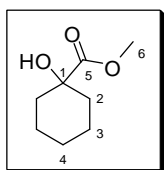
MS (ESI-TOF)

m/z = 143 [M-H]⁻

IR (KBr) ν (cm⁻¹)

673, 745, 869, 990, 1150, 1236, 1377, 1452, 1735, 2934, 3412

¹⁵⁶ Rubottom, G. M.; Marrero, R. *J. Org. Chem.* **1975**, 40, 3783-3784.

83 Methyl 1-hydroxycyclohexanecarboxylate

$C_8H_{14}O_3$
 $158.19 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$
 colorless oil

To a solution of 1-hydroxycyclohexanecarboxylic acid **82** (2.0 g, 14 mmol, 1 eq.) in dry methanol (28 mL) was added boron trifluoride etherate (0.18 mL, 1.4 mmol, 0.1 eq.) under an argon atmosphere. After stirring overnight at room temperature, the solution was concentrated. The addition of saturated aqueous NaHCO_3 was followed by extractions with EtOAc. The combined organic extracts were dried over MgSO_4 , and evaporation of the solvent under reduced pressure gave methyl ester **83** (1.5 g, 89% over two steps) as a colorless oil, which was used immediately without further purification.

TLC: $R_f = 0.55$ (8:2 cyclohexane/EtOAc)

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3)

$\delta = 1.21\text{--}1.34$ (m, 1H, H_4), $1.52\text{--}1.82$ (m, 9H, H_2 , H_3 , H_4), 3.76 (s, 3H, H_6)

^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3)

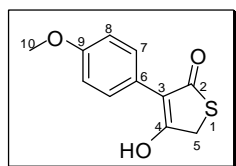
$\delta = 21.3$ (C_3), 25.3 (C_4), 34.8 (C_2), 52.8 (C_6), 73.8 (C_1), 177.9 (C_5)

MS (ESI-TOF)

$m/z = 159$ $[\text{M}+\text{H}]^+$

IR (NaCl) ν (cm^{-1})

997, 1060, 1157, 1243, 1281, 1449, 1731, 2858, 2936, 3490

85 **4-Hydroxy-3-(4-methoxyphenyl)thiophen-2(5H)-one**

$C_{11}H_{10}O_3S$
 $222.26 \text{ g.mol}^{-1}$
 green solid

To a solution of methyl 4-methoxyphenylacetate **73a** (0.32 mL, 2.0 mmol, 1 eq.) and anhydrous methyl thioglycolate **84** (0.20 mL, 2.2 mmol, 1.2 eq.) in THF (10 mL) was added a 1 M solution of potassium *tert*-butoxide (4.4 mL, 4.4 mmol, 2.2 eq.) in THF. The suspension obtained was then refluxed under argon overnight. After cooling to room temperature, the reaction mixture was poured into cooled 1 M HCl. The aqueous phase was extracted with ethyl acetate and the combined organic layers were then dried over Na_2SO_4 . After filtration and concentration under vacuum, the crude was purified by column chromatography (silica gel, 200:1, then 95:5 containing 0.2% acetic acid $CH_2Cl_2/MeOH$), to give tetronic acid **85** (0.24 g 53%) as a green solid.

mp: 233 °C

TLC: $R_f = 0.25$ (9:1 $CH_2Cl_2/MeOH$)

1H NMR (400 MHz, acetone- d_6)

$\delta = 3.80$ (s, 3H, H_{10}), 4.10 (s, 2H, H_5), 6.93 (d, 2H, $J_{8-7} = 9.0$ Hz, H_8), 7.55 (d, 2H, $J_{7-8} = 9.0$ Hz, H_7)

^{13}C NMR (100 MHz, acetone- d_6)

$\delta = 32.8$ (C_5), 55.5 (C_{10}), 114.1 (C_8), 114.9 (C_3), 124.4 (C_6), 130.8 (C_7), 159.6 (C_9), 176.4, 194.6 (C_2 , C_4)

MS (ESI-TOF)

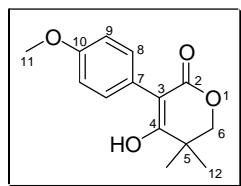
$m/z = 223$ $[M+H]^+$

IR (KBr) ν (cm^{-1})

778, 832, 1247, 1293, 1308, 1355, 1511, 1569, 3077

HRMS calcd for $C_{11}H_{10}NaO_3S$ $[M+Na]^+$: 245.0248

Found: 245.0249

92 4-Hydroxy-3-(4-methoxyphenyl)-5,5-dimethyl-5,6-dihydro-2H-pyran-2-one

$C_{14}H_{16}O_4$
 248.27 g.mol⁻¹
 yellow solid

This compound was synthesized according to the procedure A. From methyl 4-methoxyphenylacetate **73a** (0.36 g, 2.0 mmol), methyl 2,2-dimethyl-3-hydroxypropionate **91** (0.28 mL, 2.4 mmol) and potassium *tert*-butoxide (4.4 mL, 4.4 mmol, 1 M in THF) in THF (10 mL), compound **92** (0.12 g, 24%) was obtained as a yellow solid.

mp: 149 °C (recrystallization from EtOH)

TLC: R_f = 0.40 (9:1 CH₂Cl₂/MeOH)

¹H NMR (400 MHz, acetone-*d*₆)

δ = 1.28 (s, 6H, H₁₂), 3.79 (s, 3H, H₁₁), 4.07 (s, 2H, H₆), 6.88 (d, 2H, J_{9-8} = 8.9 Hz, H₉), 7.16 (d, 2H, J_{8-9} = 8.9 Hz, H₈), 8.73 (bs, 1H, OH)

¹³C NMR (100 MHz, acetone-*d*₆)

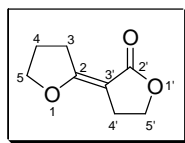
δ = 22.2 (C₁₂), 35.8 (C₅), 55.5 (C₁₁), 74.8 (C₆), 105.1 (C₃), 114.5 (C₉), 125.4 (C₇), 133.4 (C₈), 160.0 (C₁₀), 166.6 (C₂), 172.7 (C₄)

IR (KBr) ν (cm⁻¹)

600, 734, 811, 834, 906, 986, 1029, 1070, 1155, 1176, 1213, 1249, 1321, 1392, 1468, 1479, 1513, 1572, 1585, 1667, 2984

HRMS calcd for C₁₄H₁₆NaO₄ [M+Na]⁺: 271.0946

Found: 271.0955

95 2-(*E*)-(2-Oxotetrahydrofuran-3-ylidene)tetrahydrofuran

C₈H₁₀O₃
 154.16 g.mol⁻¹
 white solid

To a solution of butyrolactone **93** (0.80 mL, 10.4 mmol, 1 eq.) in anhydrous THF (40 mL) was added a 1 M solution of potassium *tert*-butoxide (10.4 mL, 10.4 mmol, 1 eq.) in THF. The suspension obtained was then refluxed under argon overnight. After cooling to room temperature, the reaction mixture was poured into cooled 1 M HCl. The aqueous phase was extracted with ethyl acetate and the combined organic layers were then dried over Na₂SO₄. After filtration and concentration under vacuum, the crude product was purified by column chromatography (silica gel, 8:2 cyclohexane/EtOAc), to give compound **95** (0.80 g, quantitative) as a white solid.

mp: 86 °C (*Lit.*⁸⁷ colorless oil)

TLC: *R*_f = 0.25 (8:2 cyclohexane/EtOAc)

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃)

δ = 2.12 (tt, 2H, J_{4-3} = 7.8 Hz, J_{4-5} = 7.0 Hz, H₄), 2.87 (ddt, 2H, $J_{4'-5'a}$ = 7.9 Hz, $J_{4'-5'b}$ = 7.5 Hz, $J_{4'-3}$ = 2.4 Hz, H_{4'}), 3.11 (tt, 2H, J_{3-4} = 7.8 Hz, $J_{3-4'}$ = 2.4 Hz, H₃), 4.29 (t, 2H, J_{5-4} = 7.0 Hz, H₅), 4.30 (dd, 2H, $J_{5'a-4'}$ = 7.9 Hz, $J_{5'a-4'}$ = 7.5 Hz, H_{5'})

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃)

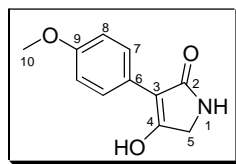
δ = 24.2 (C₄), 25.2 (C_{4'}), 29.1 (C₃), 65.4 (C₅), 72.6 (C_{5'}), 93.3 (C_{3'}), 169.5 (C₂), 173.3 (C_{2'})

MS (ESI-TOF)

m/z = 155 [M+H]⁺

IR (KBr) ν (cm⁻¹)

691, 747, 1023, 1176, 1212, 1260, 1372, 1675, 1731, 2986

104a 4-Hydroxy-3-(4-methoxyphenyl)-1H-pyrrol-2(5H)-one

$C_{11}H_{11}NO_3$
 205.21 g.mol⁻¹
 yellow solid

This compound was synthesized according to the procedure C. From methyl 4-methoxyphenylacetate **73a** (0.18 g, 1.0 mmol), glycine *tert*-butyl ester hydrochloride **105b** (0.25 g, 1.5 mmol) and potassium *tert*-butoxide (2.5 mL, 2.5 mmol, 1 M in THF) in THF (5.0 mL), tetramic acid **104a** (40 mg, 20%) was obtained as a yellow solid.

mp: 226-227 °C

TLC: $R_f = 0.30$ (9:1 CH₂Cl₂/MeOH)

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆)

$\delta = 3.74$ (s, 3H, H₁₀), 3.82 (s, 2H, H₅), 6.88 (d, 2H, $J_{8-7} = 9.1$ Hz, H₈), 7.38 (bs, 1H, H₁), 7.91 (d, 2H, $J_{8-7} = 9.1$ Hz, H₇), 11.33 (bs, 1H, OH)

¹³C NMR (100 MHz, DMSO-*d*₆)

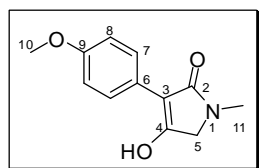
$\delta = 44.7$ (C₅), 54.9 (C₁₀), 102.9 (C₃), 113.1 (C₈), 125.0 (C₆), 127.9 (C₇), 157.0 (C₉), 167.2, 171.3 (C₂, C₄)

IR (KBr) ν (cm⁻¹)

750, 834, 1383, 1440, 1514, 1605, 1624, 2597, 2918, 3349

HRMS calcd for C₁₁H₁₁NNaO₃ [M+Na]⁺: 228.0637

Found: 228.0642

104b 4-Hydroxy-3-(4-methoxyphenyl)-1-methyl-1*H*-pyrrol-2(5*H*)-one

C₁₂H₁₃NO₃
219.24 g.mol⁻¹
white solid

This compound was synthesized according to the procedure C. From methyl 4-methoxyphenylacetate **73a** (0.23 g, 1.3 mmol), methyl sarcosinate hydrochloride **105c** (0.26 g, 1.9 mmol) and potassium *tert*-butoxide (3.2 mL, 3.2 mmol, 1 M in THF) in THF (7.0 mL), tetramic acid **104b** (0.21 g, 76%) was obtained as a white solid.

mp: 238-240 °C

TLC: *R*_f = 0.30 (9:1 CH₂Cl₂/MeOH)

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆)

δ = 2.86 (s, 3H, H₁₁), 3.74 (s, 3H, H₁₀), 3.91 (s, 2H, H₅), 6.89 (d, 2H, *J*₈₋₇ = 9.1 Hz, H₈), 7.90 (d, 2H, *J*₇₋₈ = 9.1 Hz, H₇), 11.35 (bs, 1H, OH)

¹³C NMR (100 MHz, DMSO-*d*₆)

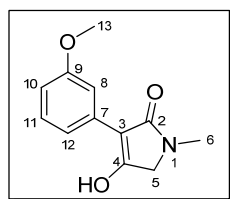
δ = 28.2 (C₁₁), 50.7 (C₅), 54.9 (C₁₀), 100.8 (C₃), 113.2 (C₈), 125.0 (C₆), 127.8 (C₇), 157.0 (C₉), 164.8 (C₄), 171.3 (C₂)

IR (KBr) ν (cm⁻¹)

727, 836, 1028, 1177, 1214, 1252, 1288, 1384, 1450, 1515, 1598, 2569, 2935

HRMS calcd for C₁₂H₁₂NO₃ [M-H]⁻: 218.0817

Found: 218.0813

104c 4-Hydroxy-3-(3-methoxyphenyl)-1-methyl-1*H*-pyrrol-2(5*H*)-one

$C_{12}H_{13}NO_3$
 219.24 g.mol⁻¹
 beige solid

This compound was synthesized according to the procedure C. From methyl 3-methoxyphenylacetate **73d** (0.25 g, 1.4 mmol), methyl sarcosinate hydrochloride **105c** (0.29 g, 2.1 mmol) and potassium *tert*-butoxide (3.5 mL, 3.5 mmol, 1 M in THF) in THF (8.0 mL), tetramic acid **104c** (0.15 g, 50%) was obtained as a beige solid.

mp: 205-207 °C

TLC: R_f = 0.25 (95:5 CH₂Cl₂/MeOH)

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆)

δ = 2.87 (s, 3H, H₆), 3.72 (s, 3H, H₁₃), 3.92 (s, 2H, H₅), 6.74 (d, 1H, J_{10-11} = 8.0 Hz, H₁₀), 7.22 (t, 1H, J_{11-12} = J_{11-10} = 8.0 Hz, H₁₁), 7.58 (d, 1H, J_{12-11} = 8.0 Hz, H₁₂), 7.64 (bs, 1H, H₈)

¹³C NMR (100 MHz, DMSO-*d*₆)

δ = 28,6 (C₆), 51,2 (C₁₃), 55,2 (C₅), 103,2 (C₃), 111,3, 112,6 (C₈, C₁₀), 119,6 (C₁₂), 128,9 (C₁₁), 134,1 (C₇), 159,1 (C₉), 167,2 (C₄), 171,4 (C₂)

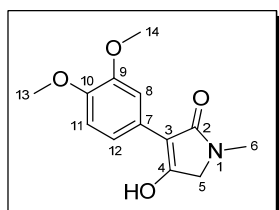
MS (ESI-TOF)

m/z = 220 [M+H]⁺

IR (KBr) ν (cm⁻¹)

693, 731, 785, 914, 1053, 1215, 1239, 1287, 1380, 1600, 1743, 2562, 2937

104d 3-(3,4-Dimethoxyphenyl)-4-hydroxy-1-methyl-1H-pyrrol-2(5H)-one



$C_{13}H_{15}NO_4$
 249.26 g.mol⁻¹
 white solid

This compound was synthesized according to the procedure C. From methyl 3,4-dimethoxyphenylacetate **73e** (0.27 g, 1.3 mmol), methyl sarcosinate hydrochloride **105c** (0.27 g, 1.9 mmol) and potassium *tert*-butoxide (3.2 mL, 3.2 mmol, 1 M in THF) in THF (7.0 mL), tetramic acid **104d** (84 mg, 26%) was obtained as a white solid.

mp: 215-220 °C

TLC: R_f = 0.25 (95:5 CH₂Cl₂/MeOH)

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆)

δ = 2.85 (s, 3H, H₆), 3.70 (s, 3H, H₁₃ or H₁₄), 3.72 (s, 3H, H₁₄ or H₁₃), 3.89 (s, 2H, H₅), 6.89 (d, 1H, J_{11-12} = 7.8 Hz, H₁₁), 7.54 (dd, 1H, J_{12-11} = 7.8 Hz, J_{12-8} = 1.4 Hz, H₁₂), 7.69 (d, 1H, J_{8-12} = 1.4 Hz, H₈)

¹³C NMR (100 MHz, DMSO-*d*₆)

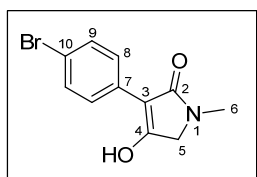
δ = 28.6 (C₆), 51.1 (C₅), 55.7, 55.8 (C₁₃, C₁₄), 103.1 (C₃), 111.0, 111.8 (C₈, C₁₁), 119.8 (C₁₂), 125.8 (C₇), 147.1 (C₁₀), 148.3 (C₉), 165.5 (C₄), 171.6 (C₂)

MS (ESI-TOF)

m/z = 250 [M+H]⁺, 272 [M+Na]⁺

IR (KBr) ν (cm⁻¹)

727, 765, 1022, 1150, 1263, 1373, 1400, 1444, 1459, 1523, 1601, 1659, 1739, 2541, 2834, 2909, 2934

104e 3-(4-Bromophenyl)-4-hydroxy-1-methyl-1*H*-pyrrol-2(5*H*)-one

$C_{11}H_{10}BrNO_2$
 268.11 g.mol⁻¹
 orange solid

This compound was synthesized according to the procedure C. From methyl 4-bromophenylacetate **73f** (0.38 g, 1.7 mmol), methyl sarcosinate hydrochloride **105c** (0.35 g, 2.5 mmol) and potassium *tert*-butoxide (4.2 mL, 4.2 mmol, 1 M in THF) in THF (9.0 mL), tetramic acid **104e** (0.14 g, 32%) was obtained as an orange solid.

TLC: $R_f = 0.20$ (95:5 CH₂Cl₂/MeOH)

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆)

$\delta = 2.85$ (s, 3H, H₆), 3.92 (s, 2H, H₅), 7.48 (d, 2H, $J_{9-8} = 8.2$ Hz, H₉), 7.98 (d, 2H, $J_{8-9} = 8.2$ Hz, H₈)

¹³C NMR (100 MHz, DMSO-*d*₆)

$\delta = 28.6$ (C₆), 51.2 (C₅), 102.1 (C₃), 118.6 (C₁₀), 128.7 (C₈), 131.0 (C₉), 132.2 (C₇), 167.8 (C₄), 171.1 (C₂)

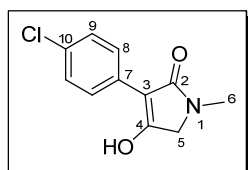
MS (ESI-TOF)

$m/z = 268, 270$ [M+H]⁺

IR (KBr) ν (cm⁻¹)

827, 1216, 1379, 1444, 1490, 1605, 2719, 2931

104f 3-(4-Chlorophenyl)-4-hydroxy-1-methyl-1H-pyrrol-2(5H)-one



$C_{11}H_{10}ClNO_2$
 $223.66 \text{ g.mol}^{-1}$
 white solid

This compound was synthesized according to the procedure C. From methyl 4-chlorophenylacetate **73g** (0.28 g, 1.5 mmol), methyl sarcosinate hydrochloride **105c** (0.32 g, 2.3 mmol) and potassium *tert*-butoxide (3.8 mL, 3.8 mmol, 1 M in THF) in THF (7.0 mL), tetramic acid **104f** (0.16 g, 48%) was obtained as a white solid.

mp: 248 °C

TLC: $R_f = 0.20$ (95:5 $CH_2Cl_2/MeOH$)

1H NMR (400 MHz, $DMSO-d_6$)

$\delta = 2.85$ (s, 3H, H_6), 3.92 (s, 2H, H_5), 7.34 (d, 2H, $J_{9-8} = 9.6$ Hz, H_9), 8.04 (d, 2H, $J_{8-9} = 9.6$ Hz, H_8)

^{13}C NMR (100 MHz, $DMSO-d_6$)

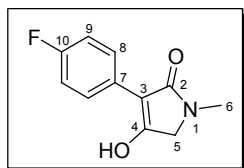
$\delta = 28.6$ (C_6), 51.2 (C_5), 102.1 (C_3), 128.1 (C_8), 128.4 (C_9), 130.0 (C_7), 131.9 (C_{10}), 167.7 (C_4), 171.2 (C_2)

MS (ESI-TOF)

$m/z = 224, 226 [M+H]^+$

IR (KBr) ν (cm^{-1})

704, 757, 826, 905, 973, 1012, 1084, 1223, 1385, 1414, 1439, 1589, 1604, 1666, 2522, 2616, 2907, 3096

104g 4-Hydroxy-1-methyl-3-(thiophen-2-yl)-1*H*-pyrrol-2(5*H*)-one

C₉H₉NO₂S
 207.20 g.mol⁻¹
 brown solid

This compound was synthesized according to the procedure C. From methyl 4-fluorophenylacetate **73h** (0.39 g, 2.3 mmol), methyl sarcosinate hydrochloride **105c** (0.49 g, 3.5 mmol) and potassium *tert*-butoxide (5.8 mL, 5.8 mmol, 1 M in THF) in THF (7.0 mL), tetramic acid **104g** (0.10 g, 21%) was obtained as a white solid.

mp: 245 °C

TLC: *R_f* = 0.20 (95:5 CH₂Cl₂/MeOH)

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆)

δ = 2.85 (s, 3H, H₆), 3.89 (s, 2H, H₅), 7.11 (t, 2H, $J_{9-8} = J_{9-F} = 8.7$ Hz, H₉), 8.03 (dd, 2H, $J_{8-9} = 8.7$ Hz, $J_{8-F} = 4.5$ Hz, H₈)

¹³C NMR (100 MHz, DMSO-*d*₆)

δ = 28.6 (C₆), 51.2 (C₅), 102.3 (C₃), 114.8 (d, $J_{9-F} = 21$ Hz, C₉), 128.6 (d, $J_{8-F} = 8$ Hz, C₈), 129.5 (d, $J_{7-F} = 3$ Hz, C₇), 160.3 (d, $J_{10-F} = 242$ Hz, C₁₀), 166.9 (C₄), 169.2 (C₂)

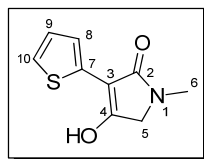
MS (ESI-TOF)

m/z = 208 [M+H]⁺

IR (KBr) ν (cm⁻¹)

741, 834, 1098, 1162, 1212, 1300, 1387, 1418, 1510, 1614, 1666, 2613, 2906, 3061, 3440

104h 4-Hydroxy-1-methyl-3-(thiophen-2-yl)-1H-pyrrol-2(5H)-one



C₉H₉NO₂S
195.24 g.mol⁻¹
brown solid

This compound was synthesized according to the procedure C. From methyl 2-thienylacetate **73k** (0.19 g, 1.2 mmol), methyl sarcosinate hydrochloride **105c** (0.25 g, 1.8 mmol) and potassium *tert*-butoxide (3.0 mL, 3.0 mmol, 1 M in THF) in THF (9.0 mL), tetramic acid **104h** (65 mg, 28%) was obtained as a white solid.

TLC: $R_f = 0.20$ (95:5 CH₂Cl₂/MeOH)

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆)

$\delta = 2.85$ (s, 3H, H₆), 3.88 (s, 2H, H₅), 6.98 (dd, 1H, $J_{9-8} = 5.9$ Hz, $J_{9-10} = 3.1$ Hz, H₉), 7.23 (d, 1H, $J_{10-9} = 4.0$ Hz, H₁₀), 7.52 (d, 1H, $J_{8-9} = 4.0$ Hz, H₈)

¹³C NMR (100 MHz, DMSO-*d*₆)

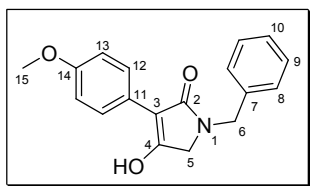
$\delta = 28.7$ (C₆), 51.4 (C₅), 100.8 (C₃), 123.0 (C₈), 123.4 (C₁₀), 126.6 (C₉), 133.6 (C₇), 165.0 (C₄), 170.3 (C₂)

MS (ESI-TOF)

$m/z = 196$ [M+H]⁺

IR (KBr) ν (cm⁻¹)

677, 725, 842, 933, 1226, 1337, 1397, 1435, 1604, 1665, 2566, 2930

104i 1-Benzyl-4-hydroxy-3-(4-methoxyphenyl)-1*H*-pyrrol-2(5*H*)-one

$C_{18}H_{17}NO_3$
 295.33 g.mol⁻¹
 yellow solid

This compound was synthesized according to the procedure D. From methyl 4-methoxyphenylacetate **73a** (0.18 g, 1.0 mmol), *N*-benzylglycine ethyl ester **105e** (0.22 mL, 1.2 mmol) and potassium *tert*-butoxide (1.2 mL, 1.2 mmol, 1 M in THF) in THF (7.0 mL), tetramic acid **104i** (0.19 g, 67%) was obtained as a yellow solid.

mp: 200-204 °C

TLC: $R_f = 0.25$ (95:5 CH₂Cl₂/MeOH)

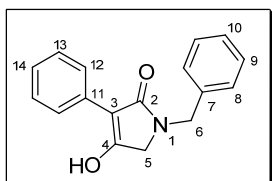
¹H NMR (400 MHz, acetone-*d*₆)

$\delta = 3.80$ (s, 3H, H₁₅), 3.90 (s, 2H, H₅), 4.62 (s, 2H, H₆), 6.90 (d, 2H, $J_{13-12} = 9.1$ Hz, H₁₃), 7.26-7.36 (m, 5H, H₈, H₉, H₁₀), 8.07 (d, 2H, $J_{12-13} = 9.1$ Hz, H₁₂)

MS (ESI-TOF)

$m/z = 296$ [M+H]⁺

104j 1-Benzyl-4-hydroxy-3-phenyl-1H-pyrrol-2(5H)-one



$C_{17}H_{15}NO_2$
 $265.31 \text{ g.mol}^{-1}$
 white solid

This compound was synthesized according to the procedure D. From ethyl phenylacetate **73l** (0.16 g, 1.0 mmol), *N*-benzylglycine ethyl ester **105e** (0.22 mL, 1.2 mmol) and potassium *tert*-butoxide (1.2 mL, 1.2 mmol, 1 M in THF) in THF (7.0 mL), tetramic acid **104j** (0.14 g, 54%) was obtained as a yellow solid.

mp: 200-204 °C

TLC: $R_f = 0.25$ (95:5 $CH_2Cl_2/MeOH$)

1H NMR (400 MHz, acetone- d_6)

$\delta = 3.93$ (s, 2H, H_5), 4.63 (s, 2H, H_6), 7.16 - 7.21 (m, 1H, H_{14}), 7.25 - 7.37 (m, 7H, H_8 , H_9 , H_{10} , H_{13}), 8.11 - 8.13 (m, 2H, H_{12})

^{13}C NMR (100 MHz, acetone- d_6)

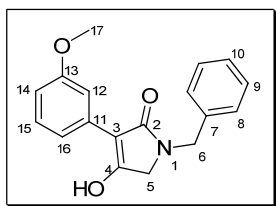
$\delta = 45.7$ (C_6), 49.5 (C_5), 105.4 (C_3), 126.8 (C_{14}), 128.0 (C_{10}), 128.3 , 128.5 , 128.6 , 129.5 (C_8 , C_9 , C_{12} , C_{13}), 133.4 (C_{11}), 139.4 (C_7), 166.4 (C_4), 171.9 (C_2)

MS (ESI-TOF)

$m/z = 266$ $[M+H]^+$

IR (KBr) ν (cm^{-1})

696 , 780 , 1217 , 1312 , 1391 , 1453 , 1497 , 1595 , 1656 , 2610 , 2923

104k 1-Benzyl-4-hydroxy-3-(3-methoxyphenyl)-1*H*-pyrrol-2(5*H*)-one

$C_{18}H_{17}NO_3$
 295.33 g.mol⁻¹
 yellow solid

This compound was synthesized according to the procedure D. From methyl 3-methoxyphenylacetate **73d** (0.22 mL, 1.0 mmol), *N*-benzylglycine ethyl ester **105e** (0.22 mL, 1.2 mmol) and potassium *tert*-butoxide (1.2 mL, 1.2 mmol, 1 M in THF) in THF (7.0 mL), tetramic acid **104k** (0.18 g, 62%) was obtained as a white solid.

mp: 194 °C

TLC: R_f = 0.25 (95:5 CH₂Cl₂/MeOH)

¹H NMR (400 MHz, acetone-*d*₆)

δ = 3.78 (s, 3H, H₁₇), 3.93 (s, 2H, H₅), 4.62 (s, 2H, H₆), 6.77 (ddd, 1H, J_{14-15} = 8.2 Hz, J_{14-12} = 2.7 Hz, J_{14-16} = 0.9 Hz, H₁₄), 7.22-7.37 (m, 6H, H₈, H₉, H₁₀, H₁₅), 7.71-7.73 (m, 1H, H₁₆), 7.82 (dd, 1H, J_{12-14} = 2.7 Hz, J_{12-14} = 1.4 Hz, H₁₂)

¹³C NMR (100 MHz, acetone-*d*₆)

δ = 45.7 (C₆), 49.4 (C₅), 55.3 (C₁₇), 105.2 (C₃), 112.4 (C₁₄), 113.7 (C₁₂), 120.7 (C₁₆), 128.0, 128.6, 129.4, 129.5 (C₈, C₉, C₁₀, C₁₅), 134.6 (C₁₁), 139.3 (C₇), 160.3 (C₁₃), 166.8 (C₄), 171.9 (C₂)

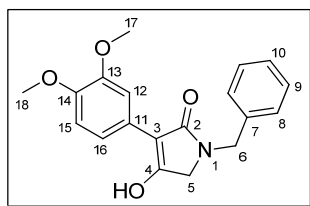
MS (ESI-TOF)

m/z = 296 [M+H]⁺

IR (KBr) ν (cm⁻¹)

692, 730, 781, 883, 1052, 1215, 1261, 1287, 1398, 1461, 1491, 1596, 1666, 2617, 2934

104l 1-Benzyl-3-(3,4-dimethoxyphenyl)-4-hydroxy-1H-pyrrol-2(5H)-one



$C_{19}H_{19}NO_4$
 325.36 g.mol⁻¹
 white solid

This compound was synthesized according to the procedure D. From methyl 3,4-dimethoxyphenylacetate **73e** (0.22 mL, 1.0 mmol), *N*-benzylglycine ethyl ester **105e** (0.22 mL, 1.2 mmol) and potassium *tert*-butoxide (1.2 mL, 1.2 mmol, 1 M in THF) in THF (7.0 mL), tetramic acid **104l** (0.17 g, 52%) was obtained as a white solid.

mp: 171 °C

TLC: R_f = 0.25 (95:5 CH₂Cl₂/MeOH)

¹H NMR (400 MHz, acetone-*d*₆)

δ = 3.80 (s, 6H, H₁₇, H₁₈), 3.91 (s, 2H, H₅), 4.62 (s, 2H, H₆), 6.92 (d, 1H, J_{15-16} = 8.5 Hz, H₁₅), 7.27-7.37 (m, 5H, H₈, H₉, H₁₀), 7.70 (dd, 1H, J_{16-15} = 8.5 Hz, J_{16-12} = 2.5 Hz, H₁₆), 7.88 (d, 1H, J_{12-16} = 2.5 Hz, H₁₂)

¹³C NMR (100 MHz, acetone-*d*₆)

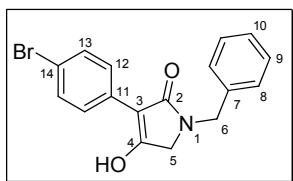
δ = 45.7 (C₆), 49.4 (C₅), 56.0, 56.1 (C₁₇, C₁₈), 105.2 (C₃), 112.4, 112.5 (C₁₂, C₁₅), 121.1 (C₁₆), 126.4 (C₁₁), 128.0 (C₁₀), 128.6, 129.5 (C₈, C₉), 139.4 (C₇), 148.8, 149.7 (C₁₃, C₁₄), 165.1 (C₄), 172.2 (C₂)

MS (ESI-TOF)

m/z = 326 [M+H]⁺

IR (KBr) ν (cm⁻¹)

697, 714, 764, 817, 1025, 1146, 1221, 1262, 1370, 1448, 1521, 1596, 1665, 2626, 2838, 2936

104m 1-Benzyl-3-(4-bromophenyl)-4-hydroxy-1H-pyrrol-2(5H)-one

$C_{17}H_{14}BrNO_2$
 $344.20 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$
 yellow solid

This compound was synthesized according to the procedure D. From methyl 4-bromophenylacetate **73f** (0.22 mL, 1.0 mmol), *N*-benzylglycine ethyl ester **105e** (0.22 mL, 1.2 mmol) and potassium *tert*-butoxide (1.2 mL, 1.2 mmol, 1 M in THF) in THF (7.0 mL), tetramic acid **104m** (0.22 g, 64%) was obtained as a yellow solid.

mp: 225-229 °C

TLC: $R_f = 0.25$ (95:5 $CH_2Cl_2/MeOH$)

1H NMR (400 MHz, acetone- d_6)

$\delta = 3.94$ (s, 2H, H_5), 4.63 (s, 2H, H_6), 7.27-7.37 (m, 5H, H_8 , H_9 , H_{10}), 7.51 (d, 2H, $J_{13-12}=8.3$ Hz, H_{13}), 8.14 (d, 2H, $J_{12-13} = 8.3$ Hz, H_{12})

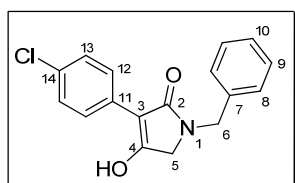
MS (ESI-TOF)

$m/z = 344, 346 [M+H]^+$

IR (KBr) ν (cm^{-1})

697, 737, 829, 1214, 1379, 1413, 1436, 1448, 1459, 1492, 1622, 1665, 2701, 2920, 3026

104n 1-Benzyl-3-(4-chlorophenyl)-4-hydroxy-1H-pyrrol-2(5H)-one



$C_{17}H_{14}ClNO_2$
 $299.75 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$
 yellow solid

This compound was synthesized according to the procedure D. From methyl 4-chlorophenylacetate **73g** (0.23 g, 1.0 mmol), *N*-benzylglycine ethyl ester **105e** (0.22 mL, 1.2 mmol) and potassium *tert*-butoxide (1.2 mL, 1.2 mmol, 1 M in THF) in THF (7.0 mL), tetramic acid **104n** (0.18 g, 62%) was obtained as a yellow solid.

mp: 213-216 °C

TLC: $R_f = 0.25$ (95:5 $CH_2Cl_2/MeOH$)

1H NMR (400 MHz, acetone- d_6)

$\delta = 3.95$ (s, 2H, H_5), 4.63 (s, 2H, H_6), 7.24-7.38 (m, 5H, H_8, H_9, H_{10}), 7.36 (d, 2H, $J_{13-12}=9.0$ Hz, H_{13}), 8.20 (d, 2H, $J_{12-13} = 9.0$ Hz, H_{12})

^{13}C NMR (100 MHz, acetone- d_6)

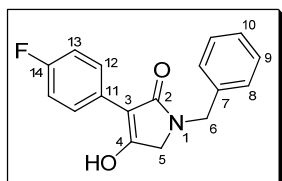
$\delta = 45.7$ (C_6), 49.5 (C_5), 104.0 (C_3), 128.1 (C_{10}), 128.6, 129.5, 129.6 (C_8, C_9, C_{12}, C_{13}), 131.7, 132.3 (C_7, C_{11}), 139.2 (C_{14}), 167.2 (C_4), 171.7 (C_2)

MS (ESI-TOF)

$m/z = 300, 302 [M+H]^+$

IR (KBr) ν (cm^{-1})

699, 740, 816, 831, 1215, 1381, 1414, 1437, 1449, 1460, 1494, 1620, 1666, 2700, 2920

104o 1-Benzyl-3-(4-fluorophenyl)-4-hydroxy-1H-pyrrol-2(5H)-one

$C_{17}H_{14}FNO_2$
 283.30 g.mol⁻¹
 beige solid

This compound was synthesized according to the procedure D. From methyl 4-fluorophenylacetate **73h** (0.22 mL, 1.0 mmol), *N*-benzylglycine ethyl ester **105e** (0.22 mL, 1.2 mmol) and potassium *tert*-butoxide (1.2 mL, 1.2 mmol, 1 M in THF) in THF (7.0 mL), tetramic acid **104o** (0.15 g, 54%) was obtained as a white solid.

mp: 180 °C

TLC: $R_f = 0.25$ (95:5 CH₂Cl₂/MeOH)

¹H NMR (400 MHz, acetone-*d*₆)

$\delta = 3.94$ (s, 2H, H₅), 4.63 (s, 2H, H₆), 7.10 (t, 2H, $J_{13-12} = 9.1$ Hz, H₁₃), 7.25-7.36 (m, 5H, H₈, H₉, H₁₀), 8.19 (dd, 2H, $J_{12-13} = 9.1$ Hz, $J_{12-F} = 5.7$ Hz, H₁₂)

¹³C NMR (100 MHz, acetone-*d*₆)

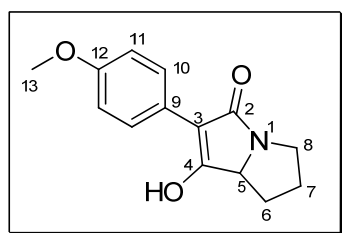
$\delta = 45.7$ (C₆), 49.4 (C₅), 104.4 (C₃), 115.2 (C₁₃, $J_{13-F} = 21$ Hz), 128.0 (C₁₀), 128.6, 129.5 (C₈, C₉), 129.7 (C₁₁, $J_{11-F} = 3$ Hz), 129.9 (C₁₂, $J_{12-F} = 7$ Hz), 139.3 (C₇), 160.8 (C₁₄, $J_{14-F} = 243$ Hz), 166.3 (C₄), 171.8 (C₂)

MS (ESI-TOF)

$m/z = 284$ [M+H]⁺

IR (KBr) ν (cm⁻¹)

698, 815, 844, 972, 1161, 1216, 1239, 1277, 1301, 1383, 1420, 1452, 1511, 1588, 1659, 2614, 2927

104q 7-Hydroxy-6-(4-methoxyphenyl)-2,3-dihydro-1*H*-pyrrolizin-5(7*aH*)-one

$C_{14}H_{15}NO_3$
 245.27 g.mol⁻¹
 white solid

This compound was synthesized according to the procedure C. From methyl 4-methoxyphenylacetate **73a** (0.18 g, 1.0 mmol), methyl prolinatate hydrochloride **105f** (0.25 g, 1.5 mmol) and potassium *tert*-butoxide (2.5 mL, 2.5 mmol, 1 M in THF) in THF (5.0 mL), tetramic acid **104q** (0.12 g, 49%) was obtained as a white solid.

TLC: $R_f = 0.15$ (9:1 CH₂Cl₂/MeOH)

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆)

δ = 1.28-1.38 (m, 1H, H₆ or H₇), 2.00-2.08 (m, 2H, H₆ or H₇), 2.13-2.21 (m, 1H, H₆ or H₇), 2.99-3.05 (m, 1H, H₈), 3.32-3.42 (m, 1H, H₈), 3.74 (s, 3H, H₁₃), 4.11 (dd, 1H, $J_{5-6a} = 9.1$ Hz, $J_{5-6b} = 6.6$ Hz, H₅), 6.89 (d, 2H, $J_{11-10} = 8.8$ Hz, H₁₁), 7.88 (2H, $J_{10-11} = 8.8$ Hz, H₁₀)

¹³C NMR (100 MHz, DMSO-*d*₆)

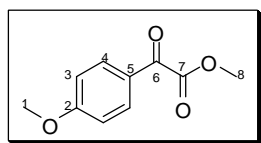
δ = 27.7, 28.5 (C₆, C₇), 43.1 (C₈), 54.9 (C₁₃), 62.7 (C₅), 102.7 (C₃), 113.2 (C₁₁), 124.7 (C₉), 127.9 (C₁₀), 157.1 (C₁₂), 177.0 (C₂, C₄)

IR (KBr) ν (cm⁻¹)

837, 1023, 1181, 1250, 1289, 1381, 1428, 1516, 1593, 2637, 2907

HRMS calcd for C₁₄H₁₅NNaO₃ [M+Na]⁺: 268.0950

Found: 268.0946

173b Methyl 2-(4-methoxyphenyl)-2-oxoacetate

$C_{10}H_{10}O_4$
 $194.18 \text{ g.mol}^{-1}$
 white solid

A solution of *n*-butyllithium (3.3 mL, 1.6 M in hexanes, 5.1 mmol, 1.2 eq.) was added dropwise to a solution of 4-iodoanisole **174** (1.0 g, 4.3 mmol, 1 eq.) in THF (30 mL) cooled at -78°C . The reaction mixture was stirred for 30 min at -78°C , then it was transferred *via* cannula to a solution of dimethyl oxalate (1.0 g, 8.5 mmol, 2.0 eq.) in THF (31 mL) at -78°C . The yellow solution obtained was stirred for 2 h at -78°C , and then allowed to warm to room temperature. A saturated aqueous NH_4Cl solution was added. The aqueous layer was extracted with ethyl acetate. The combined organic layers were washed successively with water and brine, dried over MgSO_4 , filtered, and concentrated under vacuum. Silica gel chromatography (95:5 to 90:10 cyclohexane/EtOAc,) afforded ketoester **173b** (0.45 g, 54%) as a white solid.

mp: 51°C (*Lit.*¹⁵⁷ $49\text{--}50.5^\circ\text{C}$)

TLC: $R_f = 0.10$ (95:5 cyclohexane/EtOAc)

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3)

$\delta = 3.90$ (s, 3H, H_1), 3.96 (s, 3H, H_8), 6.97 (d, 2H, $J_{3-4} = 9.1 \text{ Hz}$, H_3), 8.01 (d, 2H, $J_{4-3} = 9.1 \text{ Hz}$, H_4)

^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3)

$\delta = 52.8$ (C_8), 55.8 (C_1), 114.4 (C_3), 125.6 (C_5), 132.8 (C_4), 164.5 (C_7), 165.2 (C_2), 184.6 (C_6)

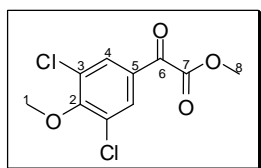
MS (ESI-TOF)

$m/z = 195$ $[\text{M}+\text{H}]^+$, 217 $[\text{M}+\text{Na}]^+$, 411 $[2\text{M}+\text{Na}]^+$

IR (KBr) ν (cm^{-1})

847, 1000, 1011, 1026, 1167, 1219, 1268, 1321, 1426, 1441, 1462, 1511, 1573, 1599, 1672, 1732, 2963

¹⁵⁷ Rossi, R.; Carpita, A.; Pazzi, P.; Mannina, L.; Valensin, D. *Tetrahedron* **1999**, 55, 11343–11364.

173c Methyl 2-(3,5-dichloro-4-methoxyphenyl)-2-oxoacetate

$C_{10}H_8Cl_2O_4$
 263.07 g.mol⁻¹
 white solid

A solution of *n*-butyllithium (1.0 mL, 1.55 M in hexanes, 1.6 mmol, 1.2 eq.) was added dropwise to a solution of 1,3-dichloro-5-iodo-2-methoxybenzene **177** (0.40 g, 1.3 mmol, 1 eq.) in THF (9 mL) cooled at -78 °C. The reaction mixture was stirred for 30 min at -78 °C, then it was transferred *via* cannula to a solution of dimethyl oxalate (0.31 g, 2.6 mmol, 2.0 eq.) in THF (10 mL) cooled at -78 °C. The yellow solution obtained was stirred for 2 h at -78 °C, and then allowed to warm to room temperature. A saturated aqueous NH₄Cl solution was added. The aqueous layer was extracted with ethyl acetate. The combined organic layers were washed successively with water and brine, dried over MgSO₄, filtered, and concentrated under vacuum. Silica gel chromatography (98:2 cyclohexane/EtOAc) afforded ketoester **173c** (0.13 mg, 42%) as a white solid.

mp: 79-80 °C

TLC: R_f = 0.25 (95:5 cyclohexane/EtOAc)

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃)

δ = 3.99 (s, 3H, H₈), 3.99 (s, 3H, H₁), 8.08 (s, 2H, H₄)

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃)

δ = 53.3 (C₈), 61.2 (C₁), 129.5 (C₅), 130.4 (C₃), 131.0 (C₄), 157.9 (C₂), 162.8 (C₇), 182.5 (C₆)

MS (ESI-TOF)

m/z = 285, 287, 289 [M+Na]⁺

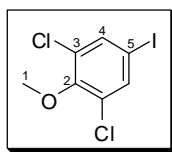
IR (KBr) ν (cm⁻¹)

986, 1208, 1223, 1265, 1691, 1732, 2961

HRMS calcd for C₁₀H₈³⁵Cl₂NaO₄ [M+Na]⁺: 284.9697 Found: 284.9714

C₁₀H₈³⁵Cl³⁷ClNaO₄ [M+Na]⁺: 286.9668 Found: 286.9678

C₁₀H₈³⁷Cl₂NaO₄ [M+Na]⁺: 288.9665 Found: 288.9638

177 1,3-Dichloro-5-iodo-2-methoxybenzene

$C_7H_5Cl_2IO$
 302.92 g.mol⁻¹
 white solid

To a solution of 2,6-dichlorophenol **175** (10 g, 61 mmol, 1 eq.) in THF (110 mL) was added *N*-iodosuccinimide (20 g, 92 mmol, 1.5 eq.). The resulting mixture was stirred for 2 h, and then a 10% aqueous solution of Na₂S₂O₃ and Et₂O were added. The aqueous layer was then extracted with Et₂O. The combined organic layers were then washed with brine, dried over MgSO₄, filtered, and concentrated under vacuum. The resulting white solid was dissolved in DMF (110 mL) and K₂CO₃ (39 g, 282 mmol, 4.6 eq.) and methyl iodide (8.0 mL, 129 mmol, 2.1 eq.) were added. After 48 h, water was added and the aqueous layer was extracted with CH₂Cl₂. The organic layer was washed with 1% HCl and brine, dried over MgSO₄, filtered, and concentrated under vacuum. The crude product was purified by column chromatography using a combiflash system (silica gel, cyclohexane) to give compound **177** (16 g, 85% over two steps) as a white solid.

mp: 83 °C (*Lit.*¹⁵⁸ 75-76 °C, *Lit.*¹⁵⁹ 82-83 °C)

TLC: *R*_f = 0.65 (pentane)

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃)

δ = 3.88 (s, 3H, H₁), 7.62 (s, 2H, H₄)

¹³C NMR (100 MHz, acetone-*d*₆)

δ = 60.9 (C₁), 86.3 (C₅), 130.6 (C₃), 137.4 (C₄), 152.7 (C₂)

MS (GC-MS)

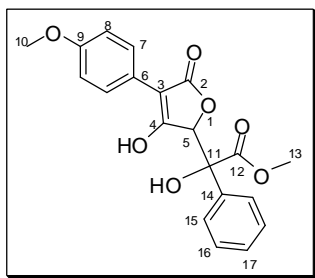
m/z = 302, 304, 306 [M]⁺

IR (KBr) ν (cm⁻¹)

803, 858, 984, 1256, 1416, 1464, 1543, 1731, 2925, 3064

¹⁵⁸ Matheson, D.; McCombie, H. J. *Chem. Soc.* **1931**, 1103-1110.

¹⁵⁹ Cornforth, S. J.; Sierakowski, A. F.; Wallace, T. W. *J. Chem. Soc., Perkin Trans., I* **1982**, 2299-2315.

178a Methyl 2-hydroxy-2-(3-hydroxy-4-(4-methoxyphenyl)-5-oxo-2,5-dihydrofuran-2-yl)-2-phenylacetate

$C_{20}H_{18}O_7$
 370.35 g.mol⁻¹
 white solid

A solution of *n*-butyllithium (4.7 mL, 1.6 M in hexanes, 7.5 mmol, 3.1 eq.) was added dropwise to a solution of diisopropylamine (1.1 mL, 7.8 mmol, 3.2 eq.) in THF (10 mL) cooled at -30 °C. After 30 min at -30 °C, the reaction mixture was cooled at -78 °C, and then a solution of tetronic acid **17b** (0.50 g, 2.4 mmol, 1 eq.) in THF (22 mL) was added dropwise. The yellow solution obtained was stirred at -78 °C for 1 h, and then methyl benzoylformate **173a** (1.0 mL, 7.3 mmol, 3 eq.) was added dropwise. The red reaction mixture was allowed to warm slowly to room temperature. After stirring overnight, the solution was poured into cooled 1 M HCl. The aqueous phase was extracted with EtOAc and the combined organic layers were washed with brine, dried over MgSO₄, filtered, and concentrated under vacuum. Silica gel chromatography (8:2, 1:1, then 3:7 pentane/acetone) afforded alcohol **178a** (0.77 g, 86%) as a 61/39 mixture of diastereoisomers. Pure samples of both isomers were obtained for characterization purposes.

Less polar diastereoisomer

mp: 186-187 °C

TLC: R_f = 0.25 (1:1 pentane/acetone)

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD)

δ = 3.78 (s, 3H, H₁₀), 3.81 (s, 3H, H₁₃), 5.62 (s, 1H, H₅), 6.91 (d, 2H, J_{8-7} = 9.0 Hz, H₈), 7.29-7.39 (m, 3H, H₁₆, H₁₇), 7.47 (d, 2H, J_{7-8} = 9.0 Hz, H₇), 7.72-7.74 (m, 2H, H₁₅)

¹³C NMR (100 MHz, CD₃OD)

δ = 53.6 (C₁₃), 55.6 (C₁₀), 80.1 (C₁₁), 82.5 (C₅), 104.1 (C₃), 114.7 (C₈), 122.9 (C₆), 127.4 (C₁₅), 129.1 (C₁₆), 129.3 (C₁₇), 130.7 (C₇), 138.4 (C₁₄), 160.4 (C₉), 173.5, 173.9, 175.6 (C₂, C₄, C₁₂)

MS (ESI-TOF)

m/z = 371 [M+H]⁺, 393 [M+Na]⁺

IR (NaCl) ν (cm⁻¹)

732, 835, 1030, 1054, 1144, 1179, 1251, 1293, 1390, 1515, 1609, 1660, 1739, 2840, 3062, 3471

HRMS calcd for C₂₀H₁₈NaO₇ [M+Na]⁺: 393.0950

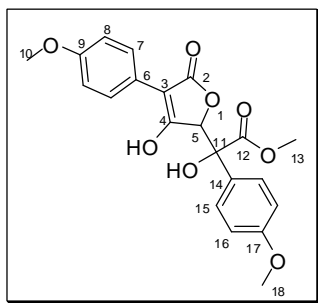
Found: 393.0960

More polar diastereoisomer**mp:** 260-261 °C**TLC:** R_f = 0.10 (1:1 pentane/acetone) **^1H NMR (400 MHz, CD_3OD)** δ = 3.77 (s, 3H, H_{10}), 3.78 (s, 3H, H_{13}), 5.57 (s, 1H, H_5), 6.88 (d, 2H, J_{8-7} = 8.9 Hz, H_8), 7.27-7.37 (m, 3H, H_{16} , H_{17}), 7.66-7.69 (m, 4H, H_{15} , H_7) **^{13}C NMR (100 MHz, CD_3OD)** δ = 53.3 (C_{13}), 55.6 (C_{10}), 79.5 (C_{11}), 82.5 (C_5), 98.2 (C_3), 114.3 (C_8), 126.1 (C_6), 127.6 (C_{15}), 128.9, 129.0 (C_7 , C_{16} , C_{17}), 140.6 (C_{14}), 158.8 (C_9), 173.9 (C_{12}), 179.1, 183.3 (C_2 , C_4)**MS (ESI-TOF)** m/z = 393 $[\text{M}+\text{Na}]^+$ **IR (NaCl) ν (cm^{-1})**

734, 834, 1018, 1147, 1251, 1293, 1515, 1609, 1660, 1738, 2957, 3062, 3466

HRMS calcd for $\text{C}_{20}\text{H}_{18}\text{NaO}_7$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$: 393.0950

Found: 393.0969

178b Methyl 2-hydroxy-2-(3-hydroxy-4-(4-methoxyphenyl)-5-oxo-2,5-dihydrofuran-2-yl)-2-(4-methoxyphenyl)acetate

$C_{21}H_{20}O_8$
 400.38 g.mol⁻¹
 colorless oil

A solution of *n*-butyllithium (1.1 mL, 1.6 M in hexanes, 1.8 mmol, 3.0 eq.) was added dropwise to a solution of diisopropylamine (0.26 mL, 1.9 mmol, 3.2 eq.) in THF (3 mL) cooled at -30 °C. After 30 min at -30 °C, the reaction mixture was cooled at -78 °C, and then a solution of tetronic acid **17b** (0.12 g, 0.59 mmol, 1 eq.) in THF (5.5 mL) was added dropwise. The yellow solution obtained was stirred at -78 °C for 1 h, and then a solution of ketoester **173b** (0.14 g, 0.71 mmol, 1.2 eq.) in THF (2.5 mL) was added dropwise. The red reaction mixture was allowed to warm slowly to room temperature. After stirring overnight, the solution was poured into cooled 1 M HCl (15 mL). The aqueous phase was extracted with EtOAc and the combined organic layers were washed with brine, dried over MgSO₄, filtered, and concentrated under vacuum. Silica gel chromatography (8:2, 1:1, then 3:7 pentane/acetone) afforded alcohol **178b** (0.18g, 75%) as a 74/26 mixture of diastereoisomers. Pure samples of both isomers were obtained for characterization purposes.

Less polar diastereoisomer

TLC: $R_f = 0.25$ (1:1 cyclohexane/acetone)

¹H NMR (400 MHz, acetone-*d*₆)

$\delta = 3.79$ (s, 3H, H₁₀ or H₁₈), 3.80 (s, 3H, H₁₀ or H₁₈), 3.82 (s, 3H, H₁₃), 5.60 (s, 1H, H₅), 6.92 (d, 2H, $J_{8-7} = 9.0$ Hz, H₈), 6.94 (d, 2H, $J_{16-15} = 9.1$ Hz, H₁₆), 7.63 (d, 2H, $J_{7-8} = 9.0$ Hz, H₇), 7.68 (d, 2H, $J_{15-16} = 9.1$ Hz, H₁₅)

¹³C NMR (100 MHz, acetone-*d*₆)

$\delta = 53.6$ (C₁₃), 55.5, 55.6 (C₁₀, C₁₈), 79.5 (C₁₁), 81.0 (C₅), 103.9 (C₃), 114.3, 114.4 (C₈, C₁₆), 123.0 (C₆), 128.5 (C₁₅), 129.6 (C₁₄), 130.1 (C₇), 159.8 (C₉), 160.8 (C₁₇), 170.6 (C₂), 172.2 (C₄), 173.6 (C₁₂)

MS (ESI-TOF)

$m/z = 423$ [M+H]⁺

IR (KBr) ν (cm⁻¹)

834, 1028, 1178, 1251, 1295, 1514, 1609, 1662, 1743, 2839, 2957, 3461

HRMS calcd for C₂₁H₂₀NaO₈ [M+Na]⁺: 423.1056

Found: 423.1068

More polar diastereoisomer

TLC: $R_f = 0.15$ (1:1 cyclohexane/acetone)

 ^1H NMR (400 MHz, acetone- d_6)

$\delta = 3.78$ (s, 3H, H_{10} or H_{18}), 3.79 (s, 3H, H_{10} or H_{18}), 3.80 (s, 3H, H_{13}), 5.63 (s, 1H, H_5), 6.90 (d, 2H, $^3J = 9.0$ Hz, H_8 or H_{16}), 6.91 (d, 2H, $^3J = 9.0$ Hz, H_8 or H_{16}), 7.58 (2d, 4H, $^3J = 9.0$ Hz, H_7 , H_{15})

 ^{13}C NMR (100 MHz, acetone- d_6)

$\delta = 53.3$ (C_{13}), 55.5 (C_{10} , C_{18}), 79.0 (C_{11}), 79.9 (C_5), 103.5 (C_3), 114.1 , 114.3 (C_8 , C_{16}), 123.0 (C_6), 128.4 , 130.1 (C_7 , C_{15}), 130.8 (C_{14}), 159.7 , 160.5 (C_9 , C_{17}), 171.3 (C_2), 172.5 (C_4), 173.1 (C_{12})

MS (ESI-TOF)

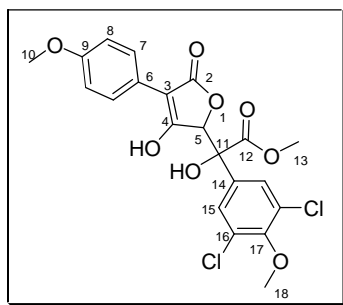
$m/z = 401$ $[\text{M}+\text{H}]^+$

IR (NaCl) ν (cm^{-1})

835, 1029, 1178, 1252, 1293, 1514, 1609, 1660, 1739, 2839, 2957, 3445

HRMS calcd for $\text{C}_{21}\text{H}_{20}\text{NaO}_8$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$: 423.1056

Found: 423.1061

178c Methyl 2-(3,5-dichloro-4-methoxyphenyl)-2-hydroxy-2-(3-hydroxy-4-(4-methoxyphenyl)-5-oxo-2,5-dihydrofuran-2-yl)acetate

$C_{21}H_{18}O_8Cl_2$
 469.27 g.mol⁻¹
 white solid

A solution of *n*-butyllithium (3.0 mL, 1.6 M in hexanes, 4.8 mmol, 3.3 eq.) was added dropwise to a solution of diisopropylamine (0.71 mL, 5.1 mmol, 3.5 eq.) in THF (7.5 mL) cooled at -30 °C. After 30 min at -30 °C, the reaction mixture was cooled at -78 °C, and then a solution of tetronic acid **17b** (0.30 g, 1.5 mmol, 1 eq.) in THF (13.5 mL) was added dropwise. The yellow solution obtained was stirred at -78 °C for 1 h, and then ketoester **173c** (0.50 g, 1.9 mmol, 1.3 eq.) in solution in THF (6 mL) was added dropwise. The reaction mixture was allowed to warm slowly to room temperature. After stirring overnight, the orange solution was poured into cooled 1 M HCl. The aqueous phase was extracted with EtOAc and the combined organic layers were washed with brine, dried over MgSO₄, filtered, and concentrated under vacuum. Silica gel chromatography using a combi flash system (8:2 to 0:1 cyclohexane/acetone) afforded alcohol **178c** (0.41 g, 60%) as a single diastereoisomer.

Major diastereoisomer

mp: 60-61 °C

TLC: R_f = 0.30 (6:4 cyclohexane/acetone)

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD)

δ = 3.79 (s, 3H, H₁₀), 3.87 (s, 3H, H₁₃), 3.89 (s, 3H, H₁₈), 5.70 (s, 1H, H₅), 6.92 (d, 2H, J_{8-7} = 9.0 Hz, H₈), 7.57 (d, 2H, J_{7-8} = 9.0 Hz, H₇), 7.85 (s, 2H, H₁₅)

¹³C NMR (100 MHz, CD₃OD)

δ = 54.0 (C₁₃), 55.5 (C₁₀), 61.1 (C₁₈), 78.7 (C₁₁), 81.2 (C₅), 104.6 (C₃), 114.4 (C₈), 122.5 (C₆), 128.2 (C₁₅), 129.6 (C₁₆), 130.3 (C₇), 135.9 (C₁₄), 153.0 (C₁₇), 159.9 (C₉), 170.1 (C₂), 172.0, 172.1 (C₄, C₁₂)

MS (ESI-TOF)

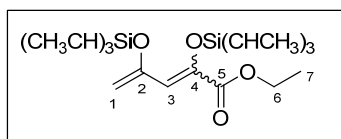
m/z = 491, 493, 495 [M+Na]⁺

IR (KBr) ν (cm⁻¹)

803, 994, 1143, 1179, 1252, 1516, 1659, 1744, 2957, 3446

HRMS calcd for C₂₁H₁₈NaO₈³⁵Cl₂ [M+Na]⁺: 491.0276 Found: 491.0268

C₂₁H₁₈NaO₈³⁵Cl³⁷Cl [M+Na]⁺: 493.0247 Found: 493.0259

182 Ethyl 2,4-bis(triisopropylsilyloxy)penta-2,4-dienoate

$C_{25}H_{50}O_4Si_2$
 470.83 g.mol⁻¹
 pale yellow oil

A solution of ethyl 2,4-dioxovalerate **181** (6.9 g, 44 mmol, 1 eq.) in CH₂Cl₂ (250 mL) was stirred at 0 °C, under argon. Triethylamine (25 mL, 180 mmol, 4.1 eq.) and triisopropylsilyl triflate (24 mL, 87 mmol, 2 eq.) were successively added *via* syringe at 0 °C and then the reaction mixture was allowed to warm slowly to room temperature over 5.5 h. Diethyl ether (200 mL) was added to the red solution obtained. The organic phase was washed successively with 1 M aqueous NaOH solution and saturated aqueous NaHCO₃ solution, dried over MgSO₄, then filtered and concentrated under vacuum, leading to 24 g of crude product. Silica gel chromatography (pentane containing 1% Et₃N) afforded diene **182** as a pale yellow oil (14 g, 70%).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃)

δ = 1.09 (d, 18H, J = 7.0 Hz, CH₃CH), 1.10 (d, 18H, J = 7.0 Hz, CH₃CH), 1.15-1.25 (m, 3H, OSiCH), 1.28-1.37 (m, 3H, OSiCH), 1.32 (t, 3H, J_{7-6} = 7.0 Hz, H₇), 4.23 (q, 2H, J_{6-7} = 7.0 Hz, H₆), 4.73 (d, 1H, J_{1a-3} = 1.5 Hz, H_{1a}), 5.21 (s, 1H, H_{1b}), 6.11 (d, 1H, J_{3-1a} = 1.5 Hz, H₃)

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃)

δ = 12.7 (C₇), 14.1, 14.2 (CH₃CH), 18.1, 18.2 (OSiCH), 61.4 (C₆), 99.1 (C₁), 115.6 (C₃), 141.6 (C₂), 151.5 (C₄), 165.3 (C₅)

MS (ESI-TOF)

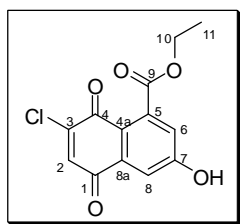
m/z = 471 [M+H]⁺

IR (NaCl) ν (cm⁻¹)

680, 883, 1032, 1139, 1229, 1271, 1367, 1388, 1465, 1630, 1723, 2868, 2893, 2946

HRMS calcd for C₂₅H₅₀NaO₄Si₂ [M+Na]⁺: 493.3145

Found: 493.3127

184 Ethyl 7-chloro-3-hydroxy-5,8-dioxo-5,8-dihydronaphthalene-1-carboxylate

$C_{13}H_9ClO_5$
 280.66 g.mol⁻¹
 orange solid

A solution of diene **182** (11 g, 24 mmol, 1.2 eq.) in toluene (25 mL) was added *via* syringe to a solution of 2,6-dichloro-1,4-benzoquinone **183** (3.6 g, 20 mmol) in toluene (13 mL), under argon. The mixture was refluxed overnight, then cooled to room temperature and concentrated under vacuum. A solution of concentrated HCl (1.8 mL) in ethanol (45 mL) was added to the residue, and then the mixture was heated at 100 °C for 5 h. After cooling down to room temperature, ethyl acetate was added. The organic phase was washed twice with water, dried over MgSO₄, then filtered and concentrated under vacuum. Silica gel chromatography (8:2 pentane/EtOAc), afforded naphthoquinone **184** (3.9 g, 69%) as an orange solid.

mp: 180 °C

TLC: R_f = 0.15 (8:2 pentane/EtOAc)

¹H NMR (400 MHz, acetone-*d*₆)

δ = 1.35 (t, 3H, J_{10-9} = 7.3 Hz, H₁₁), 4.39 (q, 2H, J_{9-10} = 7.3 Hz, H₁₀), 7.17 (d, 1H, J_{6-8} = 2.4 Hz, H₆), 7.33 (s, 1H, H₂), 7.52 (d, 1H, J_{8-6} = 2.4 Hz, H₈), 10.27 (s, 1H, OH)

¹³C NMR (100 MHz, acetone-*d*₆)

δ = 14.2 (C₁₁), 62.4 (C₁₀), 114.2 (C₈), 120.0 (C₆), 121.3 (C_{4a}), 135.9 (C_{8a}), 136.2 (C₂), 139.2 (C₅), 147.0 (C₃), 163.5 (C₇), 168.5 (C₉), 176.5 (C₄), 182.7 (C₁)

MS (ESI-TOF)

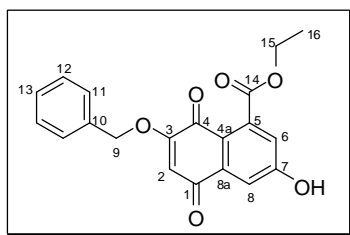
m/z = 281, 283 [M+H]⁺

IR (KBr) ν (cm⁻¹)

574, 857, 881, 1012, 1063, 1102, 1178, 1212, 1239, 1271, 1318, 1346, 1378, 1469, 1560, 1588, 1670, 1727, 2985, 3073, 3402

Microanalysis calcd for C₁₃H₉ClO₅: C, 55.63; H, 3.23; Cl 12.63

Found: C, 55.83; H, 3.44; Cl 12.70

185 Ethyl 7-(benzyloxy)-3-hydroxy-5,8-dioxo-5,8-dihydronaphthalene-1-carboxylate

$C_{20}H_{16}O_6$
 352.34 g.mol⁻¹
 yellow solid

A solution of *n*-butyllithium (55 mL, 1.58 M in hexanes, 87 mmol, 6.5 eq.) was added dropwise *via* syringe to a solution of benzyl alcohol (13 mL, 120 mmol, 9 eq.) in THF (55 mL), cooled at -40 °C, under argon. After 1 h stirring at -40 °C, a solution of naphthoquinone **184** (3.8 g, 13 mmol) in THF (30 mL) was added dropwise, then the stirring was continued for 1 h at -40 °C. The reaction mixture turned to red. It was allowed to warm to room temperature over 5 h. Aqueous 3 M HCl was added, then the layers were separated. The aqueous phase was extracted with ethyl acetate. The combined organic phases were dried over MgSO₄, then filtered and concentrated under vacuum, leading to a solid which was washed with Et₂O. Naphthoquinone **185** (3.6 g, 77%) was thus obtained as a yellow solid.

mp: 245 °C

TLC: R_f = 0.20 (8:2 pentane/EtOAc)

¹H NMR (400 MHz, acetone-*d*₆)

δ = 1.33 (t, 3H, J_{16-15} = 7.2 Hz, H₁₆), 4.37 (q, 2H, J_{15-16} = 7.2 Hz, H₁₅), 5.22 (s, 2H, H₉), 6.37 (s, 1H, H₂), 7.10 (s, 1H, H₆), 7.35-7.55 (m, 6H, H₈, H₁₁, H₁₂, H₁₃), 10.25 (bs, 1H, OH)

¹³C NMR (100 MHz, acetone-*d*₆)

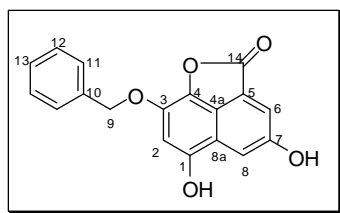
δ = 14.3 (C₁₆), 62.2 (C₁₅), 71.9 (C₉), 111.0 (C₂), 113.7 (C₈), 119.2 (C₆), 121.3 (C_{4a}), 129.0 (C₁₁), 129.4 (C₁₂), 129.5 (C₁₃), 136.1 (C_{8a}, C₁₀), 138.5 (C₅), 160.8 (C₃), 163.3 (C₇), 168.8 (C₁₄), 178.3 (C₄), 184.4 (C₁)

IR (KBr) ν (cm⁻¹)

699, 743, 848, 1022, 1099, 1184, 1232, 1293, 1350, 1379, 1456, 1494, 1602, 1633, 1675, 1733, 2987, 3065, 3269

Microanalysis calcd for C₂₀H₁₆O₆: C, 68.18; H, 4.58

Found: C, 67.86; H, 4.55

187 8-(Benzyloxy)-4,6-dihydroxy-2H-naphtho[1,8-*bc*]furan-2-one

$C_{18}H_{12}O_5$
 308.28 g.mol⁻¹
 orange solid

The solvents and aqueous solutions used in this synthesis were all degassed with a stream of argon for 30 min. A saturated aqueous solution of sodium dithionite (122 mL) was added to a solution of naphthoquinone **185** (1.4 g, 4.0 mmol) in acetone (210 mL) placed under argon, under vigorous stirring. The initial yellow solution turned red during the addition. After stirring for 10 min at room temperature, the reaction mixture, which has become orange, was poured into a separatory funnel placed in a nitrogen-filled glove-box. Water was added, and the aqueous phase was extracted with ethyl acetate. The combined organic layers were dried over $MgSO_4$, then filtered and concentrated under vacuum. All these operations were carried out under an argon atmosphere. The reddish oil obtained was then dissolved in a mixture of toluene (44 mL) and acetone (14 mL). The solution was equipped with a Dean-Stark apparatus, the trap of which was filled with 4 Å molecular sieves, and *para*-toluenesulfonic acid (88 mg, 0.52 mmol, 0.13 eq.) was added. The reaction mixture was refluxed for 26 h. After cooling to room temperature, ethyl acetate was added. The organic phase was washed with brine, dried over $MgSO_4$, then filtered and concentrated under vacuum. Silica gel chromatography (98:2 $CH_2Cl_2/MeOH$), afforded lactone **187** (0.73 g, 60%) as an orange solid.

mp: 228 °C

TLC: R_f = 0.30 (95:5 $CH_2Cl_2/MeOH$)

¹H NMR (400 MHz, acetone-*d*₆)

δ = 5.47 (s, 2H, H₉), 6.62 (s, 1H, H₂), 7.25-7.45 (m, 3H, H₁₂, H₁₃), 7.53 (m, 2H, H₁₁), 7.68 (d, 1H, J = 1.7 Hz), 7.73 (d, 1H, J = 1.7 Hz), 9.22 (bs, 1H, OH), 9.28 (bs, 1H, OH)

¹³C NMR (100 MHz, acetone-*d*₆)

δ = 73.6 (C₉), 105.4 (C₂), 113.3 (C₈), 117.3 (C₆), 120.4, 121.0, 127.0, 127.4 (C₄, C_{4a}, C₅, C_{8a}), 128.8 (C₁₁), 129.0 (C₁₃), 129.3 (C₁₂), 137.6, 138.1 (C₃, C₁₀), 151.0 (C₁), 157.9 (C₇), 167.4 (C₁₄)

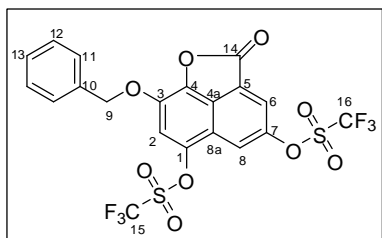
IR (KBr) ν (cm⁻¹)

708, 997, 1077, 1149, 1172, 1202, 1248, 1292, 1374, 1409, 1462, 1527, 1615, 1653, 1727, 3291, 3520

HRMS calcd for $C_{18}H_{12}NaO_5$ $[M+Na]^+$: 331.0582

Found: 331.0558

188 8-(Benzyloxy)-2-oxo-2H-naphtho[1,8-*bc*]furan-4,6-diyl bis(trifluoromethanesulfonate)



$C_{20}H_{10}F_6O_9S_2$
 572.41 g.mol⁻¹
 yellow solid

A solution of diphenol **187** (0.29 g, 0.94 mmol) in CH₂Cl₂ (4.5 mL) and pyridine (1.5 mL) is cooled at 0 °C, under argon. Triflic anhydride (0.50 mL, 2.9 mmol, 3.2 eq.) was added dropwise *via* syringe. The reaction mixture was allowed to warm to room temperature over 3.3 h, then ethyl acetate (20 mL) was added. The organic phase was washed thrice with 1 M HCl, dried over MgSO₄, then filtered and concentrated under vacuum. The solid obtained was washed with pentane and dried. Compound **188** (0.54 g, quantitative) was thus obtained as a yellow solid.

mp: 85 °C

TLC: *R*_f = 0.70 (9:1 pentane/EtOAc)

¹H NMR (400 MHz, acetone-*d*₆)

δ = 5.68 (s, 2H, H₉), 7.36-7.47 (m, 3H, H₁₂, H₁₃), 7.58-7.61 (d, 2H, *J* = 6.7 Hz, H₁₁), 7.83 (s, 1H, H₂), 8.43 (d, 1H, *J* = 1.7 Hz, H₈), 8.53 (d, 1H, *J* = 1.7 Hz, H₆)

¹³C NMR (100 MHz, acetone-*d*₆)

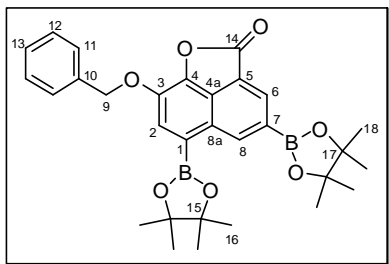
δ = 74.5 (C₉), 119.5 (C₄ or C_{8a}), 119.67 (q, *J*_{C-F} = 318 Hz, C₁₅ or C₁₆), 119.74 (q, *J*_{C-F} = 318 Hz, C₁₅ or C₁₆), 119.9 (C₂), 120.9 (C₈), 123.0 (C₅), 123.5 (C₆), 128.8 (C₁₁), 129.3 (C₁₃), 129.4 (C₁₂), 130.4 (C_{4a}), 134.0 (C_{8a} or C₄), 136.7 (C₁₀), 139.9 (C₃), 141.6 (C₁), 150.4 (C₇), 164.6 (C₁₄)

IR (KBr) ν (cm⁻¹)

506, 609, 740, 752, 840, 896, 933, 965, 1001, 1030, 1070, 1116, 1139, 1223, 1250, 1270, 1358, 1428, 1455, 1481, 1500, 1616, 1653, 1803, 3091

HRMS calcd for C₂₁H₁₄F₆NaO₉S₂ [M+Na+MeOH]⁺: 626.9830

Found: 626.9813

189 8-(Benzyloxy)-4,6-bis(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-2H-naphtho[1,8-*bc*]furan-2-one

$C_{30}H_{34}B_2O_7$
 528.21 g.mol⁻¹
 beige solid

Degassed 1,4-dioxane (3.5 mL) and anhydrous diisopropylethylamine (0.17 mL, 1.0 mmol, 5.7 eq.) were added to a mixture of ditriflate **188** (0.10 g, 0.18 mmol, 1 eq.), palladium(II) acetate (3.9 mg, 0.018 mmol, 0.1 eq.), 2-(dicyclohexylphosphino)biphenyl (25 mg, 0.070 mmol, 0.4 eq.), and bis(pinacolato)diboron (0.13 g, 0.52 mmol, 3 eq.) placed in a flask under argon. The suspension obtained was stirred for 4 h. The initial orange mixture rapidly turned to brown. A saturated aqueous NH₄Cl solution (10 mL) was added. The aqueous phase was extracted with EtOAc. The combined organic phases were dried over MgSO₄, then filtered, and concentrated under vacuum. Methanol was added to the solid residue obtained. The solid that precipitated was recovered by filtration on a sintered glass and dried. The filtrate was concentrated, and methanol was added. The solid that precipitated was recovered. The two portions were combined, leading to diboronate **189** (55 mg, 59%) as a beige solid.

mp: 221-224 °C

TLC: R_f = 0.50 (9:1 pentane/EtOAc)

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃)

δ = 1.41 (s, 12H, H₁₆ or H₁₈), 1.43 (s, 12H, H₁₆ or H₁₈), 5.61 (s, 2H, H₉), 7.25-7.45 (m, 3H, H₁₂, H₁₃), 7.52 (d, 2H, J_{11-12} = 7.0 Hz, H₁₁), 7.90 (s, 1H, H₂), 8.57 (s, 1H, H₆ or H₈), 9.19 (s, 1H, H₆ or H₈)

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃)

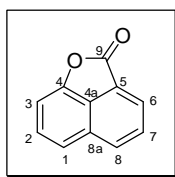
δ = 25.1, 73.4, 84.3, 84.4, 118.4, 128.0, 128.4, 128.7, 128.8, 132.5, 133.4, 136.8, 138.6, 141.1, 167.2

IR (KBr) ν (cm⁻¹)

700, 740, 847, 970, 1046, 1084, 1145, 1214, 1345, 1374, 1500, 1628, 1790, 2929, 2980

HRMS calcd for C₃₀H₃₄B₂NaO₇ [M+Na]⁺: 551.2388

Found: 551.2408

199 **2H-Naphtho[1,8-*bc*]furan-2-one**

$C_{11}H_6O_2$
 170.16 g.mol⁻¹
 white solid

To sodium hydroxide solution (99 mL of 0.5 M solution) was added 1,8-naphtolactam **198** (2.1 g, 12 mmol, 1 eq.) and the resulting suspension was boiled for 45 min to achieve complete homogeneity. The mixture was cooled to 0 °C and sodium nitrite (0.86 g, 12 mmol, 1 eq.) was added. The resulting solution was added to a mixture of H₂SO₄ (14 mL) in ice water (248 mL). After the addition was complete, the acidic mixture was warmed at 50 °C for 2 h and at 70 °C for 1 h. The suspension was then cooled to 0 °C and filtered. The crude product was purified by column chromatography (silica gel, 95:5 pentane/EtOAc) giving the lactone **199** (1.6 g, 75%) as a white solid.

mp: 107 °C (*Lit.*¹⁴⁹ 105-107 °C)

TLC: $R_f = 0.75$ (8:2 pentane/EtOAc)

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃)

$\delta = 7.17$ (d, 1H, $J_{3-2} = 7.2$ Hz, H₃), 7.58 (dd, 1H, $J_{2-1} = 8.5$ Hz, $J_{2-3} = 7.2$ Hz, H₂), 7.68 (d, 1H, $J_{1-2} = 8.5$ Hz, H₁), 7.82 (dd, 1H, $J_{7-8} = 8.1$ Hz, $J_{7-6} = 7.1$ Hz, H₇), 8.15 (d, 1H, $J_{6-7} = 7.1$ Hz, H₆), 8.17 (d, 1H, $J_{8-7} = 8.1$ Hz, H₈)

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃)

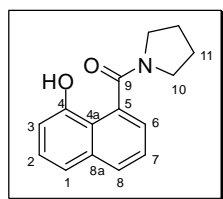
$\delta = 106.2$ (C₃), 121.0 (C₁), 121.4 (C_{4a}), 126.5 (C₆), 129.39 (C₅), 129.42 (C₂), 129.6 (C₇), 130.0 (C_{8a}), 132.2 (C₈), 150.3 (C₄), 167.3 (C₉)

MS (ESI-TOF)

$m/z = 171$ [M+H]⁺

IR (KBr) ν (cm⁻¹)

775, 825, 927, 985, 1226, 1346, 1371, 1445, 1467, 1491, 1780, 1855

202 (8-Hydroxynaphthalen-1-yl)(pyrrolidin-1-yl)methanone

$C_{15}H_{15}NO_2$
 $241.29 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$
 beige solid

Pyrrolidine (30 mL, 3.5 mmol, 1.2 eq.) was added to a solution of lactone **199** (0.50 g, 2.9 mmol, 1 eq.) in toluene (15 mL). After stirring for 10 min, 1 M HCl was added and the aqueous phase was extracted with CH_2Cl_2 . The combined organic layers was dried over MgSO_4 , filtered, and concentrated under reduced pressure. The amide **202** (0.70 g, quantitative), obtained as a beige solid, was used immediately without further purification.

mp: 233-234 °C (*Lit.*¹⁵² 236-240 °C)

TLC: $R_f = 0.25$ (EtOAc)

 ^1H NMR (400 MHz, MeOD)

$\delta = 1.85$ (quintuplet, 2H, $J_{11-10} = 7.0 \text{ Hz}$, H_{11}), 1.98 (quintuplet, 2H, $J_{11-10} = 6.7 \text{ Hz}$, H_{11}), 3.06 (bs, 2H, H_{10}), 3.63 (t, 2H, $J_{10-11} = 7.0 \text{ Hz}$, H_{10}), 6.87 (dd, 1H, $J_{3-2} = 7.4 \text{ Hz}$, $J_{3-1} = 1.2 \text{ Hz}$, H_3), 7.26 (dd, 1H, $J_{6-7} = 7.0 \text{ Hz}$, $J_{6-8} = 1.2 \text{ Hz}$, H_6), 7.33 (dd, 1H, $J_{2-1} = 8.3 \text{ Hz}$, $J_{2-3} = 7.4 \text{ Hz}$, H_2), 7.40 (dd, 1H, $J_{1-2} = 8.3 \text{ Hz}$, $J_{1-3} = 1.2 \text{ Hz}$, H_1), 7.48 (dd, 1H, $J_{7-8} = 8.3 \text{ Hz}$, $J_{7-6} = 7.0 \text{ Hz}$, H_7), 7.85 (dd, 1H, $J_{8-7} = 8.3 \text{ Hz}$, $J_{8-6} = 1.2 \text{ Hz}$, H_8)

 ^{13}C NMR (100 MHz, MeOD)

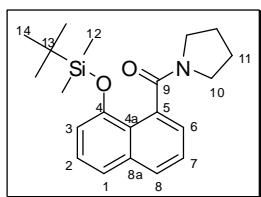
$\delta = 25.6, 26.6$ (C_{11}), $47.0, 49.7$ (C_{10}), 110.5 (C_3), 120.6 (C_1), 121.6 (C_{4a}), 124.6 (C_6), 126.6 (C_7), 128.0 (C_2), 130.0 (C_8), 134.3 (C_5), 136.9 (C_{8a}), 154.2 (C_4), 174.3 (C_9)

MS (ESI-TOF)

$m/z = 242$ $[\text{M}+\text{H}]^+$, 264 $[\text{M}+\text{Na}]^+$, 505 $[2\text{M}+\text{Na}]^+$

IR (KBr) ν (cm^{-1})

773, 826, 1277, 1344, 1451, 1473, 1524, 1580, 1601, 2874, 3067

203 (8-(*tert*-butyldimethylsilyloxy)naphthalen-1-yl)(pyrrolidin-1-yl)methanone

$C_{21}H_{29}NO_2Si$
 $355.55 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$
 beige solid

To the solution of amide **202** (0.20 g, 0.83 mmol, 1 eq.) and imidazole (0.23 g, 3.3 mmol, 4 eq.) in dry DMF (0.8 mL) was added a solution of *tert*-butyldimethylsilyl chloride (0.25 g, 1.7 mmol, 2 eq.) in dry DMF (0.8 mL). After stirring at 45 °C for 20 h, the reaction mixture was cooled to room temperature and saturated NaHCO_3 was added. The aqueous phase was extracted with CH_2Cl_2 . The combined organic layers were dried over Na_2SO_4 , filtered, and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by column chromatography (silica gel, 8:2 pentane/EtOAc) to give the silyl ether **203** (0.24 g, 83%) as a beige solid.

mp: 68-69 °C

TLC: $R_f = 0.30$ (8:2 pentane/EtOAc)

 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3)

$\delta = 0.30$ (s, 3H, H_{12}), 0.43 (s, 3H, H_{12}), 1.02 (s, 3H, H_{14}), 1.74-1.84 (m, 2H, H_{11}), 1.89-1.98 (m, 2H, H_{11}), 2.86 (dt, 1H, $J_{10a-10b} = 10.5 \text{ Hz}$, $J_{10a-11} = 6.6 \text{ Hz}$, H_{10a}), 3.05 (dt, 1H, $J_{10b-10a} = 10.5 \text{ Hz}$, $J_{10b-11} = 7.1 \text{ Hz}$, H_{10b}), 3.73 (t, 2H, $J_{10-11} = 7.2 \text{ Hz}$, H_{10}), 6.93 (dd, 1H, $J_{3-2} = 7.8 \text{ Hz}$, $J_{3-1} = 1.1 \text{ Hz}$, H_3), 7.33 (dd, 1H, $J_{2-1} = 8.0 \text{ Hz}$, $J_{2-3} = 7.8 \text{ Hz}$, H_2), 7.35 (dd, 1H, $J_{6-7} = 7.0 \text{ Hz}$, $J_{6-8} = 1.3 \text{ Hz}$, H_6), 7.43-7.47 (m, 2H, H_1 , H_7), 7.80 (dd, 1H, $J_{8-7} = 8.2 \text{ Hz}$, $J_{8-6} = 1.3 \text{ Hz}$, H_8)

 ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3)

$\delta = -4.1$, -2.9 (C_{12}), 19.3 (C_{13}), 24.6, 25.7 (C_{11}), 26.6 (C_{14}), 45.5, 47.9 (C_{10}), 113.4 (C_3), 121.2 (C_1), 123.1 (C_{4a}), 125.2 (C_6), 125.5 (C_7), 125.9 (C_2), 128.8 (C_8), 134.1 (C_5), 135.5 (C_{8a}), 151.5 (C_4), 170.5 (C_9)

MS (ESI-TOF)

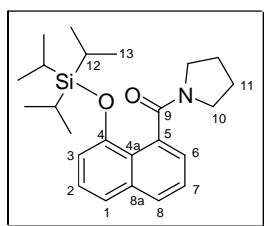
$m/z = 378$ [$\text{M}+\text{Na}$] $^+$, 733 [$2\text{M}+\text{Na}$] $^+$

IR (KBr) ν (cm^{-1})

835, 898, 1045, 1255, 1273, 1374, 1424, 1466, 1509, 1578, 1626, 1637, 2856, 2949, 3057

HRMS calcd for $\text{C}_{21}\text{H}_{30}\text{NO}_2\text{Si}$ [$\text{M}+\text{H}$] $^+$: 356.2046

Found: 356.2053

204 Pyrrolidin-1-yl(8-(triisopropylsilyloxy)naphthalen-1-yl)methanone

$C_{24}H_{35}NO_2Si$
 397.63 g.mol⁻¹
 colorless oil

A solution of amide **202** (50 mg, 0.21 mmol, 1 eq.) and DMAP (76 mg, 0.62 mmol, 3 eq.) in CH₂Cl₂ (1.6 mL) was stirred at 0 °C, under argon. Triisopropylsilyl triflate (84 µL, 0.31 mmol, 1.5 eq.) was added *via* syringe at 0 °C and then the reaction mixture was allowed to warm slowly to room temperature overnight. Water was added, and then the aqueous phase was extracted with CH₂Cl₂. The combined organic layers were dried over MgSO₄, then filtered and concentrated under vacuum. Silica gel chromatography (7:3 containing 1% Et₃N cyclohexane/EtOAc) afforded **204** (68 mg, 82%) as a colorless oil.

TLC: R_f = 0.50 (7:3 cyclohexane/EtOAc)

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃)

δ = 1.13 (d, 9H, J_{13-12} = 7.6 Hz, H₁₂), 1.18 (d, 9H, J_{13-12} = 7.6 Hz, H₁₂), 1.54 (septuplet, 3H, J_{13-12} = 7.6 Hz, H₁₃), 1.78-1.85 (m, 2H, H₁₁), 1.90-1.97 (m, 2H, H₁₁), 2.92 (dt, 1H, $J_{10a-10b}$ = 10.2 Hz, J_{10a-11} = 6.7 Hz, H_{10a}), 3.03 (dt, 1H, $J_{10b-10a}$ = 10.2 Hz, J_{10b-11} = 6.7 Hz, H_{10b}), 3.60 (m, 2H, H₁₀), 7.03 (dd, 1H, J_{3-2} = 7.7 Hz, J_{3-1} = 1.1 Hz, H₃), 7.28 (dd, 1H, J_{6-7} = 7.0 Hz, J_{6-8} = 1.3 Hz, H₆), 7.40 (dd, 1H, J_{2-1} = 8.2 Hz, J_{2-3} = 7.7 Hz, H₂), 7.49 (dd, 1H, J_{7-8} = 8.2 Hz, J_{7-6} = 7.0 Hz, H₇), 7.54 (dd, 1H, J_{1-2} = 8.2 Hz, J_{1-3} = 1.1 Hz, H₁), 7.87 (dd, 1H, J_{8-7} = 8.2 Hz, J_{8-6} = 1.3 Hz, H₈)

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃)

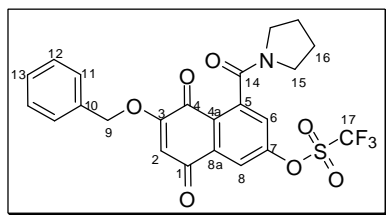
δ = 14.3 (C₁₂), 18.5, 18.7 (C₁₃), 25.2, 26.5 (C₁₁), 46.2, 48.6 (C₁₀), 114.1 (C₃), 122.2 (C₁), 124.0 (C_{4a}), 126.1 (C₆), 126.4 (C₇), 127.0 (C₂), 129.4 (C₈), 136.0 (C₅), 136.8 (C_{8a}), 152.9 (C₄), 170.4 (C₉)

MS (ESI-TOF)

m/z = 398 [M+Na]⁺

IR (NaCl) ν (cm⁻¹)

688, 886, 1270, 1373, 1419, 1463, 1509, 1637, 2867, 2946, 3053

206 **6-(Benzyloxy)-5,8-dioxo-4-(pyrrolidine-1-carbonyl)-5,8-dihydronaphthalen-2-yl trifluoromethanesulfonate**

$C_{23}H_{18}F_3NO_7S$
 509.45 g.mol⁻¹
 beige solid

To a solution of **188** (51 mg, 0.079 mmol, 1 eq.) and imidazole (24 mg, 0.16 mmol, 2eq.) in dry DMF (0.25 mL) was added a solution of *tert*-butyldimethylsilylchloride (22 mg, 0.32 mmol, 4 eq.) in dry DMF (0.25 mL) followed. After stirring at 45 °C for 16 h, saturated aqueous NaHCO₃ solution was added. The aqueous layer was extracted with EtOAc. The combined organic layers were dried over anhydrous Na₂SO₄, filtered, and concentrated under reduced pressure. The crude product was purified by column chromatography (silica gel, 8:2 to 7:3 pentane/EtOAc) to give **206** (28 mg, 70%) as a beige solid.

mp: 203-204 °C

TLC: R_f = 0.10 (8:2 pentane/EtOAc)

¹H NMR (400 MHz, acetone-*d*₆)

δ = 1.8-2.0 (m, 4H, H₁₆), 3.03-3.09 (m, 1H, H₁₅), 3.12-3.18 (m, 1H, H₁₅), 3.50-3.53 (m, 1H, H₁₅), 3.64-3.69 (m, 1H, H₁₅), 5.25 (d, 1H, J_{9a-9b} = 12.0 Hz, H₉), 5.29 (d, 1H, J_{9b-9a} = 12.0 Hz, H₉), 6.54 (s, 1H, H₂), 7.37-7.46 (m, 3H, H₁₂, H₁₃), 7.52-7.54 (m, 2H, H₁₁), 7.76 (d, 1H, J_{6-8} = 2.7 Hz, H₆), 8.04 (d, 1H, J_{8-6} = 2.7 Hz, H₈)

¹³C NMR (100 MHz, acetone-*d*₆)

δ = 25.1, 26.5 (C₁₆), 46.2, 48.2 (C₁₅), 72.2 (C₉), 111.3 (C₂), 119.2 (q, J_{C-F} = 320 Hz, C₁₇), 119.3 (C₈), 125.4 (C₆), 127.8 (C_{4a}), 129.0 (C₁₁), 129.4 (C₁₃), 129.5 (C₁₂), 135.9 (C₁₀), 136.6 (C_{8a}), 143.0 (C₅), 153.6 (C₇), 160.9 (C₃), 166.0 (C₁₄), 178.8 (C₄), 183.1 (C₁)

MS (ESI-TOF)

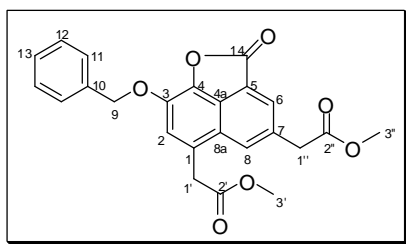
m/z = 510 [M+H]⁺

IR (KBr) ν (cm⁻¹)

1206, 1245, 1423, 1457, 1588, 1616, 1649, 1688, 2975, 3077

HRMS calcd for C₂₃H₁₈F₃NNaO₇S [M+Na]⁺: 532.0654

Found: 532.0649

207 Dimethyl 2,2'-(8-(benzyloxy)-2-oxo-2*H*-naphtho[1,8-*bc*]furan-4,6-diyl)diacetate

C₂₄H₂₀O₇
 420.41 g.mol⁻¹
 yellow solid

To lithium acetate (0.46 g, 7.0 mmol, 4 eq.) and tetrakis(triphenylphosphine)palladium (0.40 g, 0.35 mmol, 0.20 eq.) were successively added a solution of bistriflate **188** (1.0 g, 1.8 mmol, 1 eq.) in degassed THF (20 mL) and ketene silyl acetate **76** (1.8 g, 7.0 mmol, 4 eq.). The reaction mixture was refluxed for 3 h. After cooling at room temperature, water was added, then the layers were separated. The aqueous phase was extracted with ethyl acetate. The combined organic phases were dried over MgSO₄, then filtered and concentrated under vacuum. The residue was purified by column chromatography (silica gel, 8:2 cyclohexane/EtOAc) to give **207** along with a minor impurity (0.47 g, 62%).

mp: 115 °C

TLC: *R*_f = 0.20 (8:2 cyclohexane/EtOAc)

¹H NMR (400 MHz, acetone-*d*₆)

δ = 3.65 (s, 3H, H_{3'}), 3.69 (s, 3H, H_{3''}), 4.04 (s, 2H, H_{1''}), 4.11 (s, 2H, H_{1'}), 5.58 (s, 2H, H₉), 7.36 (s, 1H, H₂), 7.39-7.43 (m, 3H, H₁₂, H₁₃), 7.55-7.59 (m, 2H, H₁₁), 8.16 (d, 1H, *J*₆₋₈ = 0.7 Hz, H₆), 8.26 (d, 1H, *J*₈₋₆ = 0.7 Hz, H₈)

¹³C NMR (100 MHz, acetone-*d*₆)

δ = 37.1 (C_{1'}), 41.3 (C_{1''}), 52.3 (C_{3'}, C_{3''}), 73.7 (C₉), 120.3 (C₁^{*}), 125.7 (C₂), 126.1 (C₄^{*}), 128.9 (C₁₁), 129.0 (C₅^{*}), 129.1 (C₆), 129.4 (C₁₂, C₁₃), 129.7 (C_{8a}^{*}), 131.6 (C_{4a}^{*}), 131.8 (C₈), 133.1 (C₇^{*}), 137.8 (C₁₀), 138.6 (C₃), 166.9 (C₁₄), 171.7 (C_{2'}), 172.1 (C_{2''})

MS (ESI-TOF)

m/z = 421 [M+H]⁺

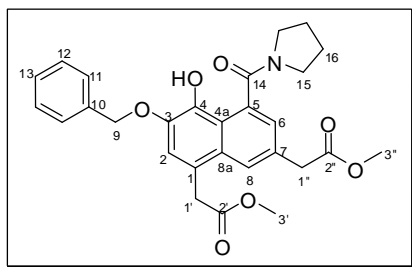
IR (KBr) ν (cm⁻¹)

693, 723, 866, 1070, 1170, 1240, 1338, 1434, 1450, 1641, 1736, 1777, 2955, 3045

HRMS calcd for C₂₄H₂₁O₇ [M+H]⁺: 421.12818

Found: 421.12890

* assignments interchangeable

208 Dimethyl 2,2'-(3-(benzyloxy)-4-hydroxy-5-(pyrrolidine-1-carbonyl)naphthalene-1,7-diyl)diacetate

$C_{28}H_{29}NO_7$
 491.53 g.mol⁻¹
 yellow solid

Pyrrolidine (51 μ L, 0.62 mmol, 1.1 eq.) was added to a solution of lactone **207** (0.24 g, 0.56 mmol, 1 eq.) in toluene (7.4 mL). After stirring 10 min, 1 M HCl was added to the reaction mixture and then extracted with CH_2Cl_2 . The combined organic layers were dried over anhydrous $MgSO_4$, filtered, and concentrated under reduced pressure. The crude product was purified by column chromatography (silica gel, 1:1, then 2:8 to 0:1 cyclohexane/EtOAc) to give the amide **208** (0.19 g, 70%) as a yellow solid.

TLC: R_f = 0.20 (2:8 cyclohexane/EtOAc)

¹H NMR (400 MHz, acetone-*d*₆)

δ = 1.77-1.93 (m, 4H, H_{16}), 3.04 (t, 2H, J_{15-16} = 6.7 Hz, H_{15}), 3.54-3.58 (m, 2H, H_{15}), 3.63 (s, 3H, $H_{3'}$ or $H_{3''}$), 3.66 (s, 3H, $H_{3'}$ or $H_{3''}$), 3.80 (s, 2H, $H_{1'}$), 4.03 (s, 2H, $H_{1'}$), 5.25 (s, 2H, H_9), 7.23 (d, 1H, J_{6-8} = 1.7 Hz), 7.29-7.39 (m, 3H, H_{12} , H_{13}), 7.49 (s, 1H, H_2), 7.52-7.54 (m, 2H, H_{11}), 7.81-7.82 (m, 1H, H_8)

¹³C NMR (100 MHz, acetone-*d*₆)

δ = 25.2, 26.5 (C_{16}), 38.9 ($C_{1'}$), 41.2 ($C_{1''}$), 46.3, 48.9 (C_{15}), 52.1 ($C_{3'}$, $C_{3''}$), 72.8 (C_9), 120.2 (C_2), 121.0 (C_{4a}), 123.4 (C_1 or C_{8a}), 125.4 (C_8), 126.7 (C_6), 128.7 (C_{13}), 129.0, 129.2 (C_{11} , C_{12}), 129.9 (C_{8a} or C_1), 131.1, 135.6 (C_5 , C_7), 138.3 (C_{10}), 141.5 (C_4), 142.2 (C_3), 171.0 (C_{14}), 172.2, 172.4 ($C_{2'}$, $C_{2''}$)

MS (ESI-TOF)

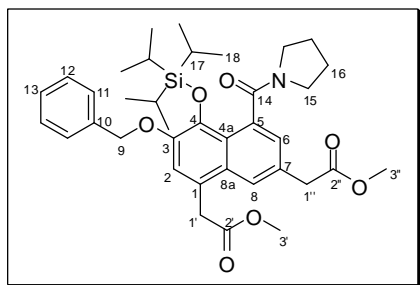
m/z = 514 [$M+Na$]⁺

IR (KBr) ν (cm⁻¹)

733, 1143, 1170, 1194, 1323, 1348, 1453, 1467, 1511, 1608, 1735, 2955

HRMS calcd for $C_{28}H_{29}NNaO_7$ [$M+Na$]⁺: 514.1842

Found: 514.1842

209 Dimethyl 2,2'-(3-(benzyloxy)-4-(*tert*-butyldimethylsilyloxy)-5-(pyrrolidine-1-carbonyl)naphthalene-1,7-diyl)diacetate

$C_{34}H_{49}NO_7Si$
 $647.87 \text{ g.mol}^{-1}$
 Colorless oil

A solution of phenol **208** (50 mg, 0.10 mmol, 1 eq.) and DMAP (37 mg, 0.31 mmol, 3 eq.) in CH_2Cl_2 (1 mL) was stirred at 0 °C, under argon. Triisopropylsilyl triflate (41 μ L, 0.15 mmol, 1.5 eq.) was added *via* syringe at 0 °C and then the reaction mixture was allowed to warm slowly to room temperature overnight. Water was added, the aqueous phase was extracted with CH_2Cl_2 and the combined organic layers were dried over $MgSO_4$, then filtered and concentrated under vacuum. Silica gel chromatography (8:2 to 7:3 containing 1% Et_3N cyclohexane/ $EtOAc$) afforded compound **209** (48 mg, 80%) as a colorless oil.

TLC: $R_f = 0.70$ (2:8 cyclohexane/ $EtOAc$)

 1H NMR (400 MHz, acetone- d_6)

$\delta = 0.98$ (d, 9H, $J_{18-17} = 7.6$ Hz, H_{18}), 1.00 (d, 9H, $J_{18-17} = 7.6$ Hz, H_{18}), 1.46 (septuplet, 3H, $J_{17-18} = 7.6$ Hz, H_{17}), 1.70-1.93 (m, 4H, H_{16}), 2.65-2.71 (m, 1H, H_{15}), 2.97 (dt, 1H, $J_{15a-15b} = 10.4$ Hz, $J_{15a-16} = 7.0$ Hz, H_{15}), 3.50-3.67 (m, 2H, H_{15}), 3.62 (s, 3H, $H_{3'}$ or $H_{3''}$), 3.66 (s, 3H, $H_{3'}$ or $H_{3''}$), 3.79 (s, 2H, $H_{1''}$), 4.04 (s, 2H, $H_{1'}$), 5.28 (d, 1H, $J_{9a-9b} = 11.9$ Hz, H_9), 5.34 (d, 1H, $J_{9a-9b} = 11.9$ Hz, H_9), 7.27 (d, 1H, $J_{6-8} = 1.8$ Hz, H_6), 7.34-7.43 (m, 3H, H_{12} , H_{13}), 7.51-7.53 (m, 3H, H_{11} , H_2), 7.81-7.82 (m, 1H, H_8)

 ^{13}C NMR (100 MHz, acetone- d_6)

$\delta = 14.9$ (C_{17}), 18.81, 18.83 (C_{18}), 25.1, 26.6 (C_{16}), 39.0 ($C_{1'}$), 40.9 ($C_{1''}$), 46.6, 48.3 (C_{15}), 52.10, 52.12 ($C_{3'}$, $C_{3''}$), 71.9 (C_9), 119.3 (C_2), 125.1, 125.4 (C_1 , C_{4a}), 125.7 (C_8), 129.0, 129.2, 129.3 (C_6 , C_{11} , C_{12} , C_{13}), 129.6 (C_{8a}), 130.5, 135.7 (C_5 , C_7), 137.8 (C_{10}), 139.8 (C_4), 145.5 (C_3), 170.0 (C_{14}), 172.1, 172.2 ($C_{2'}$, $C_{2''}$)

MS (ESI-TOF)

$m/z = 670$ [$M+Na$] $^+$

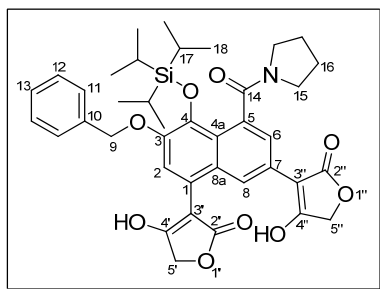
IR (NaCl) ν (cm^{-1})

1024, 1161, 1260, 1362, 1434, 1465, 1605, 1631, 1739, 2866, 2948

HRMS calcd for $C_{34}H_{49}NNaO_7Si$ [$M+Na$] $^+$: 670.3176

Found: 670.3160

210 3,3'-(3-(Benzyloxy)-5-(pyrrolidine-1-carbonyl)-4-(triisopropylsilyloxy)naphthalene-1,7-diyl)bis(4-hydroxyfuran-2(5H)-one)



C₃₉H₄₅NO₉Si
699.86 g.mol⁻¹
yellow solid

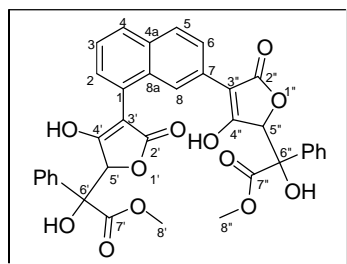
To a solution of bis(ester) **209** (50 mg, 0.077 mmol, 1 eq.) and anhydrous methyl glycolate (13 μ L, 0.17 mmol, 2.2 eq.) in anhydrous THF (1.2 mL) was added a 1 M solution of potassium *tert*-butoxide (0.34 mL, 0.34 mmol, 4.4 eq.) in THF. The suspension obtained was then refluxed under argon overnight. After cooling to room temperature, the reaction mixture was poured into cooled 1 M HCl. The aqueous phase was extracted with ethyl acetate and the combined organic layers were then dried over Na₂SO₄. After filtration and concentration under vacuum, the crude was purified by precipitation with diethyl ether. The tetronic acid **210** was obtained along with a minor impurity (40 mg, <74%).

¹H NMR (400 MHz, acetone-*d*₆)

δ = 0.99 (d, 9H, J_{18-17} = 7.6 Hz, H₁₈), 1.02 (d, 9H, J_{18-17} = 7.6 Hz, H₁₈), 1.44 (septuplet, 3H, J_{17-18} = 7.6 Hz, H₁₇), 1.75-1.95 (m, 4H, H₁₆), 2.82-2.88 (m, 1H, H₁₅), 3.05-3.11 (m, 1H, H₁₅), 3.54-3.72 (m, 2H, H₁₅), 4.80 (s, 2H, H_{5''}), 4.85 (s, 2H, H_{5'}), 5.26 (d, 1H, J_{9a-9b} = 11.8 Hz, H₉), 5.33 (d, 1H, J_{9b-9a} = 11.8 Hz, H₉), 7.31-7.45 (m, 3H, H₁₂, H₁₃), 7.49 (s, 1H, H₂), 7.52-7.55 (m, 2H, H₁₁), 8.06 (d, 1H, J_{6-8} = 1.7 Hz, H₆), 8.51 (d, 1H, J_{8-6} = 1.7 Hz, H₈)

MS (ESI-TOF)

m/z = 700 [M+H]⁺

211 Dimethyl 2,2'-(4,4'-(naphthalene-1,7-diyl)bis(3-hydroxy-5-oxo-2,5-dihydrofuran-4,2-diyl))bis(2-hydroxy-2-phenylacetate)

$C_{36}H_{28}O_{12}$
 652.60 g.mol⁻¹
 white solid

A solution of *n*-butyllithium (2.0 mL, 1.6 M in hexanes, 3.20 mmol, 6.1 eq.) was added dropwise to a solution of diisopropylamine (0.46 mL, 3.3 mmol, 6.3 eq.) in THF (3 mL) cooled at -30 °C. After 30 min at -30 °C, the reaction mixture was cooled at -78 °C, and then a solution of tetronic acid **80** (0.17 g, 0.52 mmol, 1 eq.) in DMPU (1.4 mL) and THF (8.0 mL) was added dropwise. The red solution obtained was stirred at -40 °C for 1 h, and then methyl benzoylformate (0.45 mL, 3.2 mmol, 6 eq.) was added dropwise. The reaction mixture was allowed to warm slowly to room temperature. After stirring overnight, the solution was poured into cooled 1 M HCl. The aqueous phase was extracted with EtOAc and the combined organic layers were washed with brine, dried over MgSO₄, filtered, and concentrated under vacuum. HPLC purification (colonne XBridge C₁₈ Waters 5 microns, 19 x 150 mm, 17 mL/min, 95:5 to 55:45 H₂O/CH₃CN containing 0.001% formic acid) afforded a mixture of diastereomeric alcohols **211** (0.15 g, 44%).

mp: 174 °C

TLC: *R*_f = 0.40 (8:2 CH₂Cl₂/MeOH)

All the signals of NMR spectra are indicated below. They belong to several diastereomers and they could not be attributed to each one of them.

¹H NMR (400 MHz, acetone-*d*₆)

δ = 3.77, 3.79, 3.80, 3.80, 3.82, 3.83, 3.83, 3.84, 3.85, 3.87, 3.88, 3.89 (12s, 6H, H₈, H_{8''}), 5.71, 5.75, 5.75, 5.76, 5.82, 5.84, 5.86, 5.88, 5.89, 5.91, 5.95, 5.96, 5.98, 5.99 (14s, 2H, H_{5'}, H_{5''}), 7.36-8.28 (m, 16H, H₂, H₃, H₄, H₅, H₆, H₈, H_{Ph})

¹³C NMR (100 MHz, acetone-*d*₆)

δ = 53.4, 53.48, 53.50, 53.53, 53.6, 53.66, 53.73, 53.76, 53.84 (C_{8'}, C_{8''}), 78.36, 78.43, 78.6, 78.9, 79.1, 79.2, 79.5, 79.6, 79.7, 79.77, 79.84, 80.5, 80.6, 80.7, 81.3, 81.4, 81.6, 81.7, 82.0, 82.1 (C_{5'}, C_{5''}, C_{6'}, C_{6''}), 103.6, 103.7, 103.83, 103.89, 103.94, 103.98, 104.0, 104.1, 104.5 (C_{3'}, C_{3''}), 125.6, 125.8, 125.9, 126.0, 126.4, 126.8, 126.9, 127.16, 127.19, 127.7, 127.9, 128.0, 128.4, 128.6, 128.7, 128.87, 128.92, 128.97, 129.01, 129.04, 129.2, 129.3, 129.8, 129.9, 132.82, 132.85, 132.91, 132.95, 133.4, 133.5, 133.6, 137.80, 137.83, 137.9, 137.98, 138.00, 138.03, 138.1, 139.1, 139.3, 139.35, 139.38, 139.95, 140.00 (C₁, C₂, C₃, C₄, C_{4a}, C₅, C₆, C₇, C₈, C_{8a}, C_{Ph}), 172.2, 172.3, 172.5, 172.57, 172.62, 172.68, 172.70, 172.76, 172.82, 172.86, 172.90, 172.93, 172.96, 172.99, 173.03, 173.07, 173.09, 173.16, 173.22, 173.27, 173.31, 173.36, 173.41, 173.5, 173.6, 173.77, 173.79 (C_{2'}, C_{2''}, C_{4'}, C_{4''}, C_{7'}, C_{7''})

MS (ESI-TOF)

m/z = 653 [M+H]⁺, 1305 [2M+H]⁺

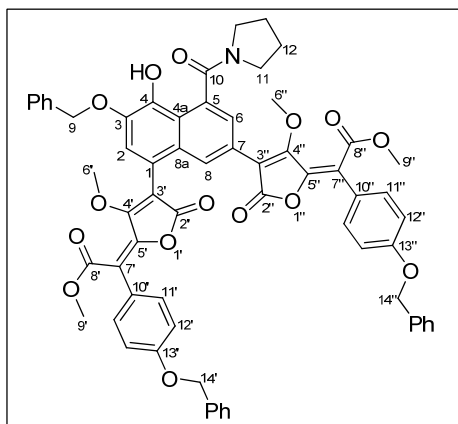
IR (KBr) ν (cm⁻¹)

696, 732, 836, 936, 1016, 1051, 1140, 1194, 1260, 1318, 1448, 1496, 1655, 1741, 2955, 3459

HRMS calcd for C₃₆H₂₇O₁₂ [M-H]⁻: 651.1503

Found: 651.1504

215 (2*E*,2'*E*)-Dimethyl 2,2'-(4,4'-(3-(benzyloxy)-4-hydroxy-5-(pyrrolidine-1-carbonyl)naphthalene-1,7-diyl)bis(3-methoxy-5-oxofuran-4(5*H*)-yl-2(5*H*)-ylidene))bis(2-(4-(benzyloxy)phenyl)acetate)



C₆₄H₅₃NO₁₅
1075.34 g.mol⁻¹
orange solid

Pyrrolidine (29 μ L, 0.35 mmol, 1.2 eq.) was slowly added to a solution of diboronate **189** (0.15 g, 0.28 mmol, 1 eq.) in THF (25 mL), under argon. After stirring at room temperature for 15 min, PdCl₂(PPh₃)₂ (80 mg, 0.11 mmol, 0.4 eq.) and triflate **164a** (0.44 g, 0.85 mmol, 3 eq.) were successively added. Argon was bubbled in the suspension, then an aqueous 2 M Na₂CO₃ solution (6.1 mL) was added. The reaction mixture was refluxed under argon for 3.5 h. Its color turned from red to black after about 15 min. After cooling to room temperature, brine was added and the aqueous phase was extracted with ethyl acetate. The combined organic layers were dried over MgSO₄, filtered and concentrated under vacuum. Silica gel chromatography (ether, then CH₂Cl₂, then 1:1 CH₂Cl₂/Et₂O, then 1:1 CH₂Cl₂/EtOAc, then EtOAc) afforded amide **215** (0.18 g, 58%) as a orange solid.

mp: 106-108 °C

TLC: *R*_f = 0.45 (EtOAc)

¹H NMR (400 MHz, acetone-*d*₆)

δ = 1.85 (m, 2H, H₁₂), 1.92 (m, 2H, H₁₂), 3.15 (m, 2H, H₁₁), 3.55 (s, 3H, H₆ or H_{6''}), 3.59 (m, 2H, H₁₁), 3.83 (s, 3H, H₆ or H_{6''}), 3.86 (s, 3H, H₉ or H_{9''}), 3.87 (s, 3H, H₉ or H_{9''}), 5.20 (s, 2H, H₁₄ or H_{14''}), 5.21 (s, 2H, H₁₄ or H_{14''}), 5.39 (s, 2H, H₉), 7.12 (d, 2H, *J*_{12'-11'} = 9.0 Hz, H_{12'} or H_{12''}), 7.13 (d, 2H, *J*_{12'-11'} = 9.0 Hz, H_{12'} or H_{12''}), 7.32-7.43 (m, 9H, H_{Ph}), 7.48-7.56 (m, 7H, H_{Ph}, H₆ or H₈), 7.63 (d, 2H, *J*_{11'-12'} = 9.0 Hz, H_{11'} or H_{11''}), 7.67 (d, 2H, *J*_{11'-12'} = 9.0 Hz, H_{11'} or H_{11''}), 7.77 (s, 1H, H₂), 8.12 (d, 1H, *J*₆₋₈ = 1.5 Hz, H₆ or H₈)

¹³C NMR (100 MHz, acetone-*d*₆)

δ = 24.2, 25.5, 45.3, 48.0, 52.0, 52.1, 60.2, 61.2, 69.60, 69.62, 71.5, 103.7, 106.4, 115.1, 115.5, 115.7, 118.4, 120.4, 123.95, 123.98, 125.1, 125.5, 127.5, 127.6, 127.8, 127.9, 128.0, 128.3, 128.4, 130.5, 134.4, 136.91, 136.94, 140.1, 159.55, 159.57, 162.8, 163.8, 166.45, 166.47, 167.1, 167.5, 169.2

MS (ESI-TOF)

m/z = 1098 [M+Na]⁺

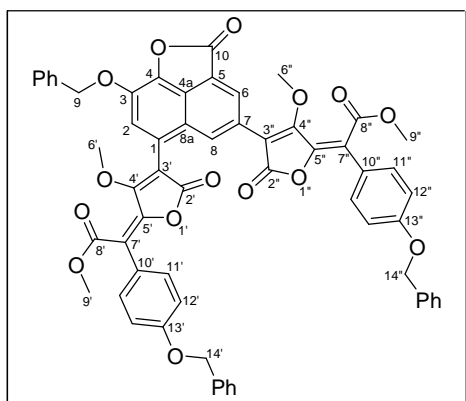
IR (KBr) ν (cm⁻¹)

614, 679, 697, 737, 783, 834, 887, 920, 977, 1046, 1098, 1132, 1183, 1230, 1254, 1285, 1323, 1386, 1453, 1510, 1602, 1627, 1733, 1769, 2875, 2950, 3033

HRMS calcd for C₆₄H₅₃NNaO₁₅ [M+Na]⁺: 1098.3313

Found: 1098.3311

216 (2*E*,2'*E*)-Dimethyl 2,2'-(4,4'-(8-(benzyloxy)-2-oxo-2*H*-naphtho[1,8-*bc*]furan-4,6-diyl)bis(3-methoxy-5-oxofuran-4(5*H*)-yl-2(5*H*)-ylidene))bis(2-(4-(benzyloxy)phenyl)acetate)



C₆₀H₄₄O₁₅
1004.27 g.mol⁻¹
yellow solid

A solution of hydroxyamide **215** (68 mg, 0.063 mmol, 1 eq.) in acetic acid (8 mL) was heated at reflux under argon for 2 h. After cooling to room temperature, water was added and the aqueous phase was extracted with ethyl acetate. The combined organic layers were dried over MgSO₄, filtered and concentrated under vacuum. Silica gel chromatography (1:9 to 1:1 EtOAc/pentane) afforded lactone **216** (47 mg, 74%) as a yellow solid.

mp: 132-134 °C

TLC: *R*_f = 0.45 (6:4 pentane/EtOAc)

¹H NMR (400 MHz, acetone-*d*₆)

δ = 3.68 (s, 3H, H_{6'} or H_{6''}), 3.82 (s, 3H, H_{6'} or H_{6''}), 3.92 (s, 6H, H_{9'}, H_{9''}), 5.13 (s, 4H, H_{14'}, H_{14''}), 5.64 (s, 2H, H₉), 7.02 (d, 2H, *J*_{12'-11'} = 8.9 Hz, H_{12'} or H_{12''}), 7.03 (d, 2H, *J*_{12'-11'} = 8.8 Hz, H_{12'} or H_{12''}), 7.34-7.53 (m, 16H, H_{Ph}, H₂), 7.67 (d, 2H, *J*_{11'-12'} = 8.9 Hz, H_{11'} or H_{11''}), 7.70 (d, 2H, *J*_{11'-12'} = 8.8 Hz, H_{11'} or H_{11''}), 8.15 (s, 1H, H₆ or H₈), 8.37 (s, 1H, H₈ or H₆)

¹³C NMR (100 MHz, acetone-*d*₆)

δ = 52.88, 52.90, 61.4, 62.1, 70.0, 73.6, 101.6, 105.9, 115.2, 117.7, 117.9, 119.7, 123.3, 123.4, 124.6, 127.4, 127.9, 128.1, 128.5, 128.62, 128.64, 128.9, 130.99, 131.03, 131.2, 132.4, 133.6, 135.9, 136.28, 136.30, 138.33, 138.4, 139.4, 159.8, 159.9, 163.8, 164.7, 165.7, 166.8, 166.9, 167.68, 167.74

MS (ESI-TOF)

m/z = 1027 [M+Na]⁺

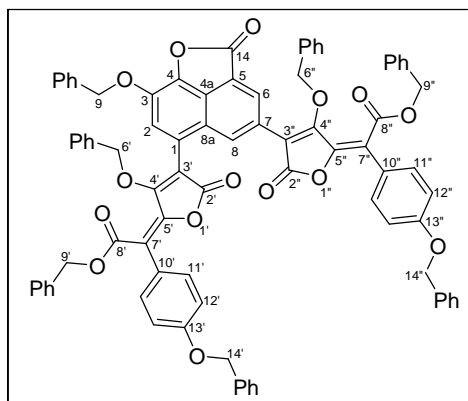
IR (KBr) ν (cm⁻¹)

515, 548, 614, 696, 736, 780, 834, 901, 1510, 920, 976, 1045, 1132, 1183, 1227, 1284, 1310, 1375, 1454, 1431, 1600, 1630, 1732, 1772, 2949, 3032

HRMS calcd for C₆₀H₄₄NaO₁₅ [M+Na]⁺: 1027.2578

Found: 1027.2593

220 (*E*)-Benzyl 2-(3-(benzyloxy)-4-(8-(benzyloxy)-4-((*E*)-4-(benzyloxy)-5-(2-(benzyloxy)-1-(4-methoxyphenyl)-2-oxoethylidene)-2-oxo-2,5-dihydrofuran-3-yl)-2-oxo-2*H*-naphtho[1,8-*bc*]furan-6-yl)-5-oxofuran-2(5*H*)-ylidene)-2-(4-(benzyloxy)phenyl)acetate



C₈₅H₆₄O₁₅
1324.42 g.mol⁻¹
yellow solid

Pyrrolidine (12 μ L, 0.14 mmol, 1.2 eq.) was slowly added to a solution of diboronate **189** (60 mg, 0.11 mmol, 1 eq.) in THF (6 mL), under argon. After stirring at room temperature for 15 min, PdCl₂(PPh₃)₂ (32 mg, 0.046 mmol, 0.4 eq.) and iodide **170a** (0.22 g, 0.34 mmol, 3 eq.) were successively added. Argon was bubbled in the suspension, then an aqueous 2 M Na₂CO₃ solution (2.6 mL) was added. The reaction mixture was refluxed under argon for 3 h. Its color turned from red to black after about 15 min. After cooling to room temperature, brine was added and the aqueous phase was extracted with ethyl acetate. The combined organic layers were dried over MgSO₄, filtered and concentrated under vacuum. Silica gel chromatography (8:2 to 0:1 pentane/ AcOEt) afforded hydroxyamide **219**.

A solution of crude **219** in acetic acid (15 mL) was heated at reflux under argon for 3 h. After cooling to room temperature, water was added and the aqueous phase was extracted with ethyl acetate. The combined organic layers were dried over MgSO₄, filtered and concentrated under vacuum. Silica gel chromatography (gradient from 1:9 to 1:1 EtOAc/pentane) afforded lactone **220** (25 mg, 17%) as a yellow solid.

TLC: R_f = 0.20 (8:2 pentane/EtOAc)

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃)

δ = 4.75, 4.77, 4.87, 5.11, 5.13 (6s, 10H, H_{6'}, H_{6''}, H_{9'}, H_{9''}, H_{14'}, H_{14''}), 5.64 (s, 2H, H₉), 6.82 (m, 2H, H_{12'} or H_{12''}), 6.96-7.45 (m, 36H, H_{Ph}, H₂), 7.54 (m, 2H, H_{12'} or H_{12''}), 7.62 (d, 2H, $J_{11'-12'} = 9.1$ Hz, H_{11'} or H_{11''}), 7.68 (d, 2H, $J_{11'-12'} = 9.1$ Hz, H_{11'} or H_{11''}), 7.78 (d, 1H, $J_{6-8} = 1.0$ Hz, H₆ or H₈), 8.09 (d, 1H, $J_{8-6} = 1.0$ Hz, H₈ or H₆)

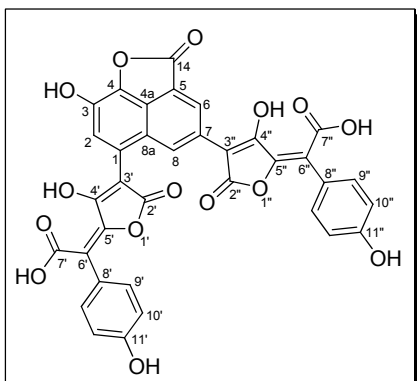
¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃)

δ = 67.6, 67.7, 70.05, 70.06, 73.6, 75.1, 76.1, 101.8, 105.4, 115.15, 115.19, 117.5, 117.9, 119.3, 123.59, 123.64, 123.7, 124.5, 127.5, 127.7, 128.97, 128.03, 128.1, 128.2, 128.36, 128.44, 128.48, 128.50, 128.55, 128.6, 128.66, 128.69, 129.01, 129.02, 129.10, 129.12, 130.99, 131.02, 131.1, 133.4, 133.7, 134.7, 134.8, 136.0, 136.35, 136.38, 138.2, 139.5, 139.6, 159.7, 159.8, 162.3, 163.1, 165.7, 165.95, 165.98, 167.7, 167.8

IR (KBr) ν (cm⁻¹)

695, 733, 832, 905, 962, 1039, 1063, 1132, 1182, 1217, 1254, 1281, 1305, 1432, 1454, 1477, 1510, 1599, 1622, 1729, 1766, 2922, 3032

Norbadione A (2*E*,2'*E*)-2,2'-(4,4'-(8-Hydroxy-2-oxo-2H-naphtho[1,8-*bc*]furan-4,6-diyl)bis(3-hydroxy-5-oxofuran-4(5*H*)-yl-2(5*H*)-ylidene))bis(2-(4-hydroxyphenyl)acetic acid)



C₃₅H₁₈O₁₅
678.06 g.mol⁻¹
red solid

A solution of lactone **216** (47 mg, 0.047 mmol, 1 eq.) in deuterated chloroform (2.3 mL) was placed in a tube wrapped in an aluminium foil, under argon. Iodotrimethylsilane (0.10 mL, 0.71 mmol, 15 eq.) was added dropwise. The tube was closed by a screwed cap and the solution was heated at 55 °C. Samples were taken every 2-3 days and analyzed by ¹H NMR. After 11 days, the reaction mixture was cooled at 0 °C and methanol (5 mL) was added. After stirring for 30 min, the solvents were eliminated under vacuum. The residue was subjected to reverse phase chromatography (10 μm C₁₈, 40:60:1 water/MeOH/acetic acid). The solid obtained was dissolved in acetone. Concentrated HCl was added until formation of a precipitate and the solid was recovered by filtration. This operation was repeated twice, leading to norbadione A (8.9 mg, 28%) as a red solid.

mp: >300 °C (*Lit.*¹ >300 °C)

Reverse phase TLC: R_f = 0.45 (40:60:1 water/MeOH/acetic acid)

¹H NMR (400 MHz, acetone-*d*₆)

δ = 6.92 (d, 2H, *J*_{9'-10'} = 8.6 Hz, H_{10'} or H_{10''}), 6.94 (d, 2H, *J*_{9'-10'} = 8.6 Hz, H_{10'} or H_{10''}), 7.33 (d, 2H, *J*_{9'-10'} = 8.6 Hz, H_{9'} or H_{9''}), 7.38 (d, 2H, *J*_{9'-10'} = 8.6 Hz, H_{9'} or H_{9''}), 7.57 (s, 1H, H₂), 8.91 (d, 1H, *J*₆₋₈ = 1.0 Hz, H₆), 9.06 (d, 1H, *J*₈₋₆ = 1.0 Hz, H₈)

¹³C NMR (100 MHz, acetone-*d*₆)

δ = 103.4 (C_{2''}), 103.6 (C_{2'}), 115.4, 115.5, (C_{10'}, C_{10''}), 118.4, 118.5 (C_{6'}, C_{6''}), 120.6 (C₅ or C₇), 124.0 (C₄), 124.4 (C₁), 125.0, 125.1 (C_{8'}, C_{8''}), 126.5 (C₂), 126.6 (C₆), 129.7 (C₅ or C₇), 131.0 (C_{4a}), 131.9 (C₈), 132.59, 132.62 (C_{9'}, C_{9''}), 133.7 (C_{8a}), 137.8 (C₃), 154.3, 154.6 (C_{5'}, C_{5''}), 158.46, 158.54 (C_{11'}, C_{11''}), 163.3, 163.4 (C_{4'}, C_{4''}), 166.87, 166.92 (C_{2'}, C_{2''}), 167.1 (C₁₄), 173.7, 173.9 (C_{7'}, C_{7''})

IR (KBr) ν (cm⁻¹)

595, 671, 704, 746, 794, 904, 959, 1046, 1180, 1046, 1180, 1259, 1328, 1391, 1466, 1514, 1571, 1645, 1749, 2853, 2922, 3376

Bibliographie

- 1 Steffan, B.; Steglich, W. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1984**, 23, 445-447.
- 2 Gill, M.; Lally, D. A. *Phytochemistry* **1985**, 24, 1351-1354.
- 3 Gill, M.; Steglich, W. *Progr. Chem. Org. Nat. Prod.* **1987**, 51, 1-317.
- 4 Steglich, W.; Furtner, W.; Prox, A. Z. *Naturforsch.* **1968**, 23b, 1044-1050.
- 5 Beaumont, P. C.; Edwards, R. L.; Elsworthy, G. C. *J. Chem. Soc., C* **1968**, 2968-2974.
- 6 Gill, M.; Kiefel, M. J. *Aust. J. Chem.* **1994**, 47, 1967-1977.
- 7 Winner, M.; Gimenez, A.; Schmidt, H.; Sontag, B.; Steffan, B.; Steglich, W. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, 43, 1883-1886.
- 8 Kelly, J. W. In *Comprehensive Natural Products Chemistry*; Barton, D., Nakanishi, K., Meth-Cohn, O., Eds.; Elsevier Science: Oxford, 1999; Vol. 4, pp 1-13.
- 9 Garaudée, S.; Elhabiri, M.; Kalny, D.; Robiolle, C.; Trendel, J.-M.; Hueber, R.; Van Dorsselaer, A.; Albrecht, P.; Albrecht-Gary, A.-M. *Chem. Commun.* **2002**, 944-945.
- 10 Kuad, P.; Borkovec, M.; Desage-El Murr, M.; Le Gall, T.; Mioskowski, C.; Spiess, B. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, 127, 1323-1333.
- 11 Schurhammer, R.; Diss, R.; Spiess, B.; Wipff, G. *Phys. Chem. Chem. Phys.* **2008**, 495-505.
- 12 Kalač, P. *Food Chem.* **2001**, 75, 29-35.
- 13 Aumann, D. C.; Clooth, G.; Steffan, B.; Steglich, W. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1989**, 28, 453-454.
- 14 Desage-El Murr, M.; Nowaczyk, S.; Le Gall, T.; Mioskowski, C.; Amekraz, B.; Moulin, C. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, 42, 1289-1293.
- 15 Favier, A. *L'Actualité Chimique Nov-Déc.* **2003**, 108-115.
- 16 Meunier, S.; Desage-El Murr, M.; Nowaczyk, S.; Le Gall, T.; Pin, S.; Renault, J.-P.; Boquet, D.; Créminon, C.; Saint-Aman, E.; Valleix, A.; Taran, F.; Mioskowski, C. *ChemBioChem* **2004**, 5, 832-840.
- 17 Heurtaux, B., Thèse de Doctorat, Université de Paris XI, Orsay, 2006.
- 18 Habrant, D., Thèse de Doctorat, Université de Louis Pasteur, Strasbourg 1, 2008.
- 19 Meunier, S.; Hanédanian, M.; Desage-El Murr, M.; Nowaczyk, S.; Le Gall, T.; Pin, S.; Renault, J.-P.; Boquet, D.; Créminon, C.; Mioskowski, C.; Taran, F. *ChemBioChem* **2005**, 6, 1234-1241.
- 20 Cellules de fibroblastes de poumon de hamster de Chine.
- 21 Kumler, W. D. *J. Am. Chem. Soc.* **1938**, 60, 859-864.
- 22 Zografos, A. L.; Georgiadis, D. *Synthesis* **2006**, 3157-3188.
- 23 Schobert, R.; Schlenk, A. *Bioorg. Med. Chem.* **2008**, 16, 4203-4221.
- 24 Effenberger, F.; Syed, J. *Tetrahedron: Asymmetry* **1998**, 9, 817-825.
- 25 Clutterbuck, P. W.; Haworth, W. N.; Raistrick, H.; Smith, G.; Stacey, M. *Biochem. J.* **1934**, 28, 94-110.
- 26 Bentley, R.; Bhate, D. S.; Keil, J. G. *J. Biol. Chem.* **1962**, 237, 859-866.
- 27 Roggo, B. E.; Petersen, F.; Delmendo, R.; Jenny, H.-B.; Peter, H. H.; Roesel, J. *J. Antibiot.* **1994**, 47, 136-142.
- 28 Roggo, B. E.; Hug, P.; Moss, S.; Raschdorf, F.; Peter, H. H. *J. Antibiot.* **1994**, 47, 143-147.
- 29 Hamaguchi, T.; Sudo, T.; Osada, H. *FEBS Lett.* **1995**, 372, 54-58.
- 30 Shinagawa, S.; Muroi, M.; Ito, T.; Hida, T. In JP 05043568, 1993.
- 31 Sodeoka, M.; Sampe, R.; Kojima, S.; Baba, Y.; Morisaki, N.; Hashimoto, Y. *Chem. Pharm. Bull.* **2001**, 49, 206-212.

- 32 Schobert, R.; Jagusch, C. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 6129-6132.
- 33 Shoji, J.; Sakazaki, R.; Hattori, T.; Matsumoto, K.; Uotani, N.; Yoshida, T. *J. Antibiot.* **1989**, *42*, 1729-1733.
- 34 Terui, Y.; Sakazaki, R.; Shoji, J. *J. Antibiot.* **1990**, *43*, 1245-1253.
- 35 Kusumi, T.; Ichikawa, A.; Kakisawa, H.; Tsunakawa, M.; Konishi, M.; Oki, T. *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 8947-8948.
- 36 Tsunakawa, M.; Tenmyo, O.; Tomita, K.; Naruse, N.; Kotake, C.; Miyaki, T.; Konishi, M.; Oki, T. *J. Antibiot.* **1992**, *45*, 180-188.
- 37 Tanabe-Tochikura, A.; Nakashima, H.; Murakami, T.; Tenmyo, O.; Oki, T.; Yamamoto, N. *Antiviral Chem. Chemother.* **1992**, *3*, 345-349.
- 38 Nakashima, T.; Miura, M.; Hara, M. *Cancer Res.* **2000**, *60*, 1229-1235.
- 39 Hara, T.; Omura-Minamisawa, M.; Chao, C.; Nakagami, Y.; Ito, M.; Inoue, T. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* **2005**, *61*, 517-528.
- 40 Liu, Y.; Hong, J.; Lee, C. O.; Im, K. S.; Kim, N. D.; Choi, J. S.; Jung, J. H. *J. Nat. Prod.* **2002**, *65*, 1307-1314.
- 41 Escrig, V.; Ubeda, A.; Ferrandiz, M. L.; Darias, J.; Sanchez, J. M.; Alcaraz, M. J.; Paya, M. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* **1997**, *282*, 123-131.
- 42 Wong, H.-F.; Brown, G. D. *Phytochemistry* **2002**, *59*, 99-104.
- 43 Keller-Schierlein, W.; Muntwyler, R.; Pache, W.; Zähler, H. *Helv. Chim. Acta* **1969**, *52*, 127-142.
- 44 Muntwyler, R.; Keller-Schierlein, W. *Helv. Chim. Acta* **1972**, *55*, 2071-2094.
- 45 Brufani, M.; Cerrini, S.; Fedeli, W.; Mazza, F.; Muntwyler, R. *Helv. Chim. Acta* **1972**, *55*, 2094-2102.
- 46 Schindler, P. W.; Zahner, H. *Arch. Mikrobiol.* **1972**, *82*, 66-75.
- 47 Schindler, P. W.; Scrutton, M. C. *Eur. J. Biochem.* **1975**, *55*, 543-553.
- 48 Schindler, P. W. *Eur. J. Biochem.* **1975**, *51*, 579-585.
- 49 Hänsel, R.; Pelter, A. *Phytochemistry* **1971**, *10*, 1627-1634.
- 50 Haensel, R.; Schulz, J.; Pelter, A.; Ayoub, M. T. *Z. Naturforsch., b* **1979**, *34B*, 1576-1579.
- 51 Pelter, A.; Ai-Bayati, R.; Hansel, R.; Dinter, H.; Burke, B. *Tetrahedron Lett.* **1981**, *22*, 1545-1548.
- 52 Dias, D.; White, J. M.; Urban, S. *Nat. Prod. Res.* **2007**, *21*, 366-376.
- 53 Kasuga, A.; Aoyagi, Y.; Sugahara, T. *J. Food Sci.* **1995**, *60*, 1113-1142.
- 54 Benedict, R. G.; Brady, L. R. *J. Pharm. Sci.* **1972**, 1820-1822.
- 55 Foden, F. R.; McCormick, J.; O'Mant, D. M. *J. Med. Chem.* **1975**, *18*, 199-203.
- 56 Söderberg, U. *Acta Physiol. Scand.* **1952**, *27*, 97-98.
- 57 Tejedor, D.; Garcia-Tellado, F. *Org. Prep. Proced. Int.* **2004**, *36*, 33-59.
- 58 Lacey, R. N. *J. Chem. Soc.* **1954**, 832-839.
- 59 Booth, P. M.; Fox, C. M. J.; Ley, S. V. *J. Chem. Soc., Perkin Trans., I* **1987**, 121-129.
- 60 Nicolaou, K. C.; Harrison, S. T. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **2006**, *45*, 3256-3260.
- 61 Campbell, A. C.; Maidment, M. S.; Pick, J. H.; Stevenson, D. F. M. *J. Chem. Soc., Perkin Trans., I* **1985**, 1567-1576.
- 62 Bretschneider, T.; Benet-Buchholz, J.; Fischer, R.; Nauen, R. *Chimia* **2003**, *57*, 697-701.
- 63 Mitsos, C. A.; Zografos, A. L.; Igglessi-Markopoulou, O. *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 5852-5853.
- 64 Rajaram, A. R.; Pu, L. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 2019-2021.
- 65 Ramage, R.; Griffiths, G. J.; Shutt, F. E.; Sweeney, J. N. A. *J. Chem. Soc., Perkin Trans., I* **1984**, 1539-1545.
- 66 Aragon, D. T.; Lopez, G. V.; Garcia-Tellado, F.; Marrero-Tellado, J. J.; de Armas, P.; Terrero, D. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 3363-3365.

- 67 Schobert, R.; Müller, S.; Bestmann, H.-J. *Synlett* **1995**, 425-426.
- 68 Mittra, A.; Yamashita, M.; Kawasaki, I.; Murai, H.; Yoshioka, T.; Ohta, S. *Synlett* **1997**, 909-910.
- 69 Verniest, G.; De Kimpe, N. *Synlett* **2005**, 947-950.
- 70 Weber, V.; Rubat, C.; Duroux, E.; Lartigue, C.; Madesclaire, M.; Coudert, P. *Bioorg. Med. Chem.* **2005**, *13*, 4552-4564.
- 71 Fischer, R.; Krueger, B. W.; Santel, H.-J.; Dollinger, M.; Wachendorff-Neumann, U.; Erdelen, C.; Erdelen, C. D. In DE 4337853, 1995.
- 72 Lieb, F.; Hagemann, H.; Widdig, A.; Ruther, M.; Fischer, R.; Bretschneider, T.; Erdelen, C.; Wachendorff-Neumann, U.; Dahmen, P.; Dollinger, M.; Santel, H.-J.; Graff, A.; Andersch, W.; Mencke, N.; Turberg, A. In WO 9635664, 1996.
- 73 Akiyoshi, Y.; Tsutsumiuchi, K.; Narita, I.; Okada, T.; Nakamura, K.; Nakamura, A. In JP 2000053670, 2000.
- 74 Maetzke, T.; Stoller, A.; Wendeborn, S.; Szczepanski, H. In WO 2001017972, 2001.
- 75 Fischer, R.; Bretschneider, T.; Lehr, S.; Feucht, D.; Franken, E.-M.; Malsam, O.; Angermann, A.; Bojack, G.; Arnold, C.; Hills, M. J.; Kehne, H.; Rosinger, C. H. In WO 2007096058, 2007.
- 76 Fischer, R.; Bretschneider, T.; Erdelen, C.; Wachendorff-Neumann, U.; Dollinger, M.; Turberg, A. In DE 19742492, 1999.
- 77 Lloyd-Jones, G., C. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 953-956.
- 78 Mallinger, A.; Le Gall, T.; Mioskowski, C. *Synlett* **2008**, 386-388.
- 79 Williams, D. R.; Sit, S. Y. *J. Org. Chem.* **1982**, *47*, 2846-2851.
- 80 Carfagna, C.; Musco, A.; Sallese, G.; Santi, R.; Fiorani, T. *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 261-263.
- 81 Ainsworth, C.; Chen, F.; Kuo, Y.-N. *J. Organomet. Chem.* **1972**, *46*, 59-71.
- 82 Takeuchi, M.; Tuihiji, T.; Nishimura, J. *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 7388-7392.
- 83 Carr, G.; Whittaker, D. *J. Chem. Soc., Perkin Trans., 2* **1989**, 359-366.
- 84 La détermination des excès énantiomériques a été réalisée dans les conditions suivantes : colonne Chiracel AS, 4,6 x 250 mm, éluant hexane/EtOH 94:6 contenant 0,1 % de TFA, 1 mL/min, T°: 35°C, UV 266 nm.
- 85 Dormann, K.; Brückner, R. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 1160-1163.
- 86 Schobert, R.; Stehle, R.; Walter, H. *Tetrahedron* **2008**, *64*, 9401-9407.
- 87 Langer, P.; Holtz, E.; Karime, I.; Saleh, N. N. R. *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 6057-6063.
- 88 Mulholland, T. P. C.; Foster, R.; Haydock, D. B. *J. Chem. Soc., Perkin Trans., 1* **1972**, 2121-2128.
- 89 Royles, B. J. L. *Chem. Rev.* **1995**, *95*, 1981-2001.
- 90 Henning, H.-G.; Gelbin, A. In *Advances in Heterocyclic Chemistry*; Katritzky, A. R., Ed.; Academic Press: San Diego, 1993; Vol. 57, pp 139-185.
- 91 Kato, M.; Yamada, Y.; Sato, A.; Takahashi, A. In JP 2001072661, 2001.
- 92 Fischer, R.; Brueck, E.; Waetermeulen, X. A. V. In DE 102006022821, 2007.
- 93 Ito, M.; Okui, H.; Nakagawa, H.; Mio, S.; Kinoshita, A.; Obayashi, T.; Miura, T.; Nagai, J.; Yokoi, S.; Ichinose, R.; Tanaka, K.; Kodama, S.; Iwasaki, T.; Miyake, T.; Takashio, M.; Iwabuchi, J. *Biosci. Biotechnol. Biochem.* **2002**, *66*, 2406-2414.
- 94 Ito, M.; Okui, H.; Nakagawa, H.; Mio, S.; Kinoshita, A.; Obayashi, T.; Miura, T.; Nagai, J.; Yokoi, S.; Ichinose, R.; Tanaka, K.; Kodama, S.; Iwasaki, T.; Miyake, T.; Takashio, M.; Iwabuchi, J. *Bioorg. Med. Chem.* **2003**, *11*, 761-768.
- 95 Fischer, R.; Krebs, A.; Marhold, A.; Santel, H. J.; Schmidt, R. R.; Luerssen, K.; Hagemann, H.; Becker, B.; Schaller, K.; Stendel, W. In EP 355599, 1990.

- 96 Andersch, W.; Fischer, R.; Hungenberg, H.; Marczok, P.; Pontzen, R.; Reckmann, U.;
Van Waetermeulen, X. A. M.; Kuehnhold, J.; Bell, J.; Krueger, S.; Hinz, J. In WO
2008017388, 2008.
- 97 Spirotetramat - discovery, chemistry and physicochemical properties
98 Dorward, M.; Guthrie, N. J.; Pelkey, E. T. *Synthesis* **2007**, 2317-2322.
- 99 Baker, S. R.; Parsons, A. F.; Wilson, M. *Tetrahedron Lett.* **1998**, 39, 331-332.
- 100 Kuang, L.; Zhou, J.; Chen, S.; Ding, K. *Synthesis* **2007**, 3129-3134.
- 101 Seki, M.; Mori, Y.; Hatsuda, M.; Yamada, S. *J. Org. Chem.* **2002**, 67, 5527-5536.
- 102 Schlessinger, R. H.; Bebernitz, G. R. *J. Org. Chem.* **1985**, 50, 1344-1346.
- 103 Volhard, J. *Liebigs Ann. Chem.* **1894**, 282, 1-21.
- 104 Heurtaux, B.; Lion, C.; Le Gall, T.; Mioskowski, C. *J. Org. Chem.* **2005**, 70, 1474-1477.
- 105 Kögl, F.; Becker, H. *Liebigs Ann. Chem.* **1928**, 211-242.
- 106 Frank, R. L.; Clark, G. R.; Coker, J. N. *J. Am. Chem. Soc.* **1950**, 72, 1824-1826.
- 107 Moore, H. W.; Wikholm, R. J. *Tetrahedron Lett.* **1968**, 9, 5049-5052.
- 108 Wikholm, R. J.; Moore, H. W. *J. Am. Chem. Soc.* **1972**, 94, 6152-6158.
- 109 Pattenden, G.; Pegg, N. A. *J. Chem. Soc., Perkin Trans., I* **1991**, 2363 - 2372.
- 110 Pattenden, G.; Pegg, N. A.; Kenyon, R. W. *Tetrahedron Lett.* **1987**, 28, 4749-4752.
- 111 Moore, H. W.; Shelden, H. R.; Deters, D. W.; Wikholm, R. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1970**,
92, 1675-1681.
- 112 Asano, M.; Kameda, Y. *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1934**, 1522-1526.
- 113 Akermark, B. *Acta Chem. Scand.* **1961**, 15, 1695-1700.
- 114 Habrant, D.; Le Roux, A.; Poigny, S.; Meunier, S.; Wagner, A.; Mioskowski, C. *J. Org.*
Chem. **2008**, acceptée.
- 115 Ramage, R.; Griffiths, G. J.; Sweeney, J. N. A. *J. Chem. Soc., Perkin Trans., I* **1984**,
1547-1553.
- 116 Weinstock, J.; Blank, J. E.; Oh, H.-J.; Sutton, B. M. *J. Org. Chem.* **1979**, 44, 673-676.
- 117 Haynes, L. J.; Stanners, A. H. *J. Chem. Soc.* **1956**, 4103-4107.
- 118 Knight, D. W.; Pattenden, G. *J. Chem. Soc., Perkin Trans., I* **1979**, 62-69.
- 119 Knight, D. W.; Pattenden, G. *J. Chem. Soc., Perkin Trans., I* **1979**, 84-88.
- 120 Gedge, D. R.; Pattenden, G.; Smith, A. G. *J. Chem. Soc., Perkin Trans., I* **1986**, 2127-
2131.
- 121 Pattenden, G.; Pegg, N.; Smith, A. G. *Tetrahedron Lett.* **1986**, 27, 403-406.
- 122 Pattenden, G.; Turvill, M. W.; Chorlton, A. P. *J. Chem. Soc., Perkin Trans., I* **1991**,
2357-2361.
- 123 Langer, P.; Stoll, M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1999**, 38, 1803-1805.
- 124 Langer, P.; Schneider, T.; Stoll, M. *Chem. Eur. J.* **2000**, 6, 3204-3214.
- 125 Langer, P.; Eckardt, T.; Schneider, T.; Gobel, C.; Herbst-Irmer, R. *J. Org. Chem.* **2001**,
66, 2222-2226.
- 126 Ahmed, Z.; Langer, P. *J. Org. Chem.* **2004**, 69, 3753-3757.
- 127 Ahmed, Z.; Langer, P. *Tetrahedron* **2005**, 61, 2055-2063.
- 128 Ahmed, Z.; Albrecht, U.; Langer, P. *Eur. J. Org. Chem.* **2005**, 3469-3474.
- 129 Desage-El Murr, M.; Nowaczyk, S.; Le Gall, T.; Mioskowski, C. *Eur. J. Org. Chem.*
2006, 1489-1498.
- 130 Willis, C.; Bodio, E.; Bourdreux, Y.; Billaud, C.; Le Gall, T.; Mioskowski, C.
Tetrahedron Lett. **2007**, 48, 6421-6424.
- 131 Bourdreux, Y.; Bodio, E.; Willis, C.; Billaud, C.; Le Gall, T.; Mioskowski, C.
Tetrahedron **2008**, 64, 8930-8937.
- 132 Mallinger, A.; Le Gall, T.; Mioskowski, C. *J. Org. Chem.* sous presse.
- 133 Marumoto, R.; Kilpert, R. C.; Steglich, W. *Z. Naturforsch.* **1986**, 41c, 363-365.

- 134 van der Sar, S. A.; Blunt, J. W.; Cole, A. L. J.; Din, L. B.; Munro, M. H. G. *J. Nat. Prod.* **2005**, *68*, 1799-1801.
- 135 Deng, H.; Jung, J. K.; Liu, T.; Kuntz, K. W.; Snapper, M. L.; Hoveyda, A. H. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 9032-9034.
- 136 Boisvert, L.; Brassard, P. *J. Org. Chem.* **1988**, *53*, 4052-4059.
- 137 Guay, V.; Brassard, P. *J. Org. Chem.* **1984**, *49*, 1853-1857.
- 138 Cameron, D. W.; Feutrill, G. I.; Perlmutter, P. *Tetrahedron Lett.* **1981**, *22*, 3273-3274.
- 139 Cameron, D. W.; Skene, C. E. *Aust. J. Chem.* **1996**, *49*, 617-624.
- 140 Dreher, S. D.; Weix, D. J.; Katz, T. J. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 3671-3678.
- 141 Hörcher, U.; Schwenner, E.; Franck, B. *Liebigs Ann. Chem.* **1986**, *1986*, 1765-1771.
- 142 Cox, A. L.; Johnston, J. N. *Org. Lett.* **2001**, *3*, 3695-3697.
- 143 Brimble, M. A.; Brenstrum, T. J. *J. Chem. Soc., Perkin Trans., I* **2001**, 1624-1634.
- 144 Ishiyama, T.; Murata, M.; Miyaura, N. *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 7508-7510.
- 145 Ishiyama, T.; Itoh, Y.; Kitano, T.; Miyaura, N. *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 3447-3450.
- 146 Baudoin, O.; Guenard, D.; Gueritte, F. *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 9268-9271.
- 147 Murata, M.; Oyama, T.; Watanabe, S.; Masuda, Y. *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 164-168.
- 148 Occhiato, E. G.; Trabocchi, A.; Guarna, A. *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 2459-2465.
- 149 Elliger, C. A. *Org. Prep. Proced. Int.* **1985**, *17*, 419-422.
- 150 Clayden, J.; Frampton, C. S.; McCarthy, C.; Westlund, N. *Tetrahedron* **1999**, *55*, 14161-14184.
- 151 Dai, W.-M.; Yeung, K. K. Y.; Liu, J.-T.; Zhang, Y.; Williams, I. D. *Org. Lett.* **2002**, *4*, 1615-1618.
- 152 Packer, R. J.; Smith, D. C. C. *J. Chem. Soc., C* **1967**, 2194-2201.
- 153 Tietze, L. F.; Brasche, G.; Grube, A.; Böhnke, N.; Stadler, C. *Chem. Eur. J.* **2007**, *13*, 8543-8563.
- 154 Bourdreux, Y.; Nowaczyk, S.; Billaud, C.; Mallinger, A.; Willis, C.; Desage-El Murr, M.; Toupet, L.; Lion, C.; Le Gall, T.; Mioskowski, C. *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 22-26.
- 155 Beccalli, E. M.; Erba, E.; Trimarco, P. *Synth. Commun.* **2000**, *30*, 629-641.
- 156 Rubottom, G. M.; Marrero, R. *J. Org. Chem.* **1975**, *40*, 3783-3784.
- 157 Rossi, R.; Carpita, A.; Pazzi, P.; Mannina, L.; Valensin, D. *Tetrahedron* **1999**, *55*, 11343-11364.
- 158 Matheson, D.; McCombie, H. *J. Chem. Soc.* **1931**, 1103-1110.
- 159 Cornforth, S. J.; Sierakowski, A. F.; Wallace, T. W. *J. Chem. Soc., Perkin Trans., I* **1982**, 2299-2315.

Nom : MALLINGER

Prénom : Aurélie

Titre : Synthèse de dérivés de l'acide tétronique et de l'acide pulvinique.

Synthèse totale de la norbadione A.

Résumé :

Plusieurs pigments de champignons, tels que la norbadione A et des dérivés de l'acide pulvinique, ont révélé une activité antioxydante remarquable. Au cours de cette thèse, nous nous sommes intéressés à la synthèse de ces composés qui pourraient être employés comme agents de protection contre les rayonnements ionisants.

Dans ce contexte, une nouvelle voie d'accès à des dérivés de l'acide tétronique a été mise au point à partir d'arylacétates de méthyle et d'hydroxyesters. La méthodologie développée a permis, en une seule étape, la synthèse de plusieurs acides 3-aryltétroniques et de composés hétérocycliques apparentés. A partir d'un dérivé de l'acide tétronique, trois esters d'acides pulviniques naturels ont été préparés par une voie très directe et avec de bons rendements.

Dans le cadre de la synthèse totale de la norbadione A, deux voies de synthèse ont été étudiées. La première consiste à appliquer la méthodologie développée au cours de cette thèse pour la synthèse d'acides pulviniques. Les travaux réalisés ont ainsi permis la synthèse d'un intermédiaire avancé. La seconde voie, dont l'étape clé est un double couplage de Suzuki-Miyaura, a conduit à la première synthèse totale de la norbadione A.

Mots clés :	acide tétronique	acide pulvinique
	norbadione A	produit naturel
	pigment	antioxydant
	condensation de Dieckmann	synthèse